



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 72, número 11, noviembre 2004

EDITORIAL_____

543 *Dr. Ernesto Castelazo Morales*

ARTÍCULOS ORIGINALES_____

545 **Factores de riesgo hormonal durante la promoción, progresión y pronóstico tumoral mamario**

Edith Lucía Salazar Esquivel, Adrián Paredes López, Leobardo Calzada Sánchez

550 **Concentraciones de acenocumarina en el plasma y la leche de madres anticoaguladas durante el puerperio**

Luis Eduardo Romero Nava, Aurora Belmont Gómez, Víctor Manuel Vidal González

561 **Relación entre los antecedentes maternos patológicos y el diagnóstico de peso al nacer**

Vanessa Mota Sanhua, Carlos Miguel Salazar Juárez, Ma. del Carmen Neri Moreno, Enrique Granja Posada, Martha Kaufer Horwitz, Roxana Valdés Ramos, Victoria Caraveo Enríquez, Héctor Ávila Rosas

570 **Hipocalciuria durante el embarazo como factor de riesgo de preeclampsia**

Benigno Linares Segovia, Itzel Tlatilpa Vega, Enrique Cervantes Villarreal, Norma Amador Licona

575 **Evaluación de la eficacia de la combinación de ketoconazol/clindamicina comparada con metronidazol/nistatina en vaginitis candidiásica y vaginosis bacteriana**

Enrique Gómez Bravo Topete, Miguel Garibay Valencia

581 **Efecto de la vasectomía sobre la actividad de la arginasa en las glándulas sexuales accesorias de la rata**

José D. Méndez, Gabriela Hernández, Martín Palomar Morales

HACE 55 AÑOS_____

588 **Uterosalpingografía**

Traducción del Dr. A. López de Nava

CONTENT_____

543 *Dr. Ernesto Castelazo Morales*

ORIGINAL ARTICLES_____

545 **Hormone risk factors during breast tumoral promotion, progression and prognosis**

Edith Lucía Salazar Esquivel, Adrián Paredes López, Leobardo Calzada Sánchez

550 **Plasma and milk concentrations of acenocoumarin in breast-feeding women during post partum**

Luis Eduardo Romero Nava, Aurora Belmont Gómez, Víctor Manuel Vidal González

561 **Relation among pathological maternal history and weight diagnosis at birth**

Vanessa Mota Sanhua, Carlos Miguel Salazar Juárez, Ma. del Carmen Neri Moreno, Enrique Granja Posada, Martha Kaufer Horwitz, Roxana Valdés Ramos, Victoria Caraveo Enríquez, Héctor Ávila Rosas

570 **Hypocalciuria during pregnancy as a risk factor of preeclampsia**

Benigno Linares Segovia, Itzel Tlatilpa Vega, Enrique Cervantes Villarreal, Norma Amador Licona

575 **Assessment of efficacy of ketoconazole/clindamycin vs metronidazole/nistatine in candidiasic vaginitis and bacterial vaginosis**

Enrique Gómez Bravo Topete, Miguel Garibay Valencia

581 **Effect of vasectomy on arginase's activity in accessory sexual glands of rats**

José D. Méndez, Gabriela Hernández, Martín Palomar Morales

55 YEARS AGO_____

588 **Uterosalpingography**

Translation by Dr. A. Lopez de Nava



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 72, número 11, Noviembre 2004

CONTENU

ÉDITORIAL

543 *Docteur Ernesto Castelazo Morales*

ARTICLES ORIGINAUX

545 **Facteurs de risque reliés aux hormones pendant la promotion, progression et pronostic tumoral mammaire**

Edith Lucía Salazar Esquivel, Adrián Paredes López, Leobardo Calzada Sánchez

550 **Concentrations d'acénocumarol dans le plasma et dans le lait de mères avec anticoagulants pendant l'état puerpéral**

Luis Eduardo Romero Nava, Aurora Belmont Gómez, Víctor Manuel Vidal González

561 **Rapport entre les antécédents maternels pathologiques et le diagnostic du poids à la naissance**

Vanessa Mota Sanhua, Carlos Miguel Salazar Juárez, Ma. del Carmen Neri Moreno, Enrique

Granja Posada, Martha Kaufer Horwitz, Roxana Valdés Ramos, Victoria Caraveo Enríquez, Héctor Ávila Rosas

570 **Hypocalciurie pendant la grossesse comme facteur de risque de préclampsie**

Benigno Linares Segovia, Itzel Tlatilpa Vega, Enrique Cervantes Villarreal, Norma Amador Licona

575 **Évaluation de l'efficacité de la combinaison de kétoconazole/clindamycine comparée avec métronidazole/nystatine en vaginite candidosique et vaginose bactérienne**

Enrique Gómez Bravo Topete, Miguel Garibay Valencia

581 **Effet de la vasectomie sur l'activité de l'arginase dans les glandes sexuelles accessoires du rat**

José D. Méndez, Gabriela Hernández, Martín Palomar Morales

IL Y A 55 ANS

588 **Hystérosalpingographie**

Traduction du docteur A. Lopez de Nava



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

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Jesús Leal del Rosal
Chihuahua, Chih.)
Dr. Juan Antonio Bujáidar Bujáidar
Dr. Reynaldo Milla Villeda
(Durango, Dgo.)
Dr. Sergio Fajardo Dueñas
Dr. Oscar Flores Carreras
Dr. Emigdio Torres Fariás
Dr. Luis Carlos Uribe Ramírez
Dr. Armando Vera Torres
(Guadalajara, Jal.)
Dr. Jorge González Durazo
(Hermosillo, Son.)
Dr. Antonio Gutiérrez Gutiérrez
(León, Gto.)
Dr. José de Jesús Montoya Romero
(Mazatlán, Sin.)
Dr. Fernando Gasque López
(Mérida, Yuc.)
Dra. Judith Ablanado Aguirre
Dr. Alberto Alvarado Durán
Dr. Manuel Álvarez Navarro
Dr. Carlos Aranda Flores
Dr. Aquiles R. Ayala Ruíz
Dr. René Bailón Uriza
Dr. Héctor Hugo Bustos López
Dr. Francisco Cabral Castañeda

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 y Ríos
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. Teresita Leis Márquez
Dr. Mario López Llera
Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz
Dr. José Niz Ramos
Dr. Javier Ortiz Ibarra
Dr. Carlos Quesnel García-Benítez
Dr. Gilberto Ramírez Cueto
Dr. Armando Torres Ramírez
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. César Trejo Ramírez
Dr. Roberto Uribe Elías
Dr. José Edmundo Valdés Macho
Dr. José Efraín Vázquez Martínez de Velasco
Dr. Manuel Villalobos Román
Dr. Carlos Villanueva Díaz
(México, D.F.)
Dr. Carlos Félix Arce
Dr. Samuel Hernández Ayup
Dr. Pedro Tonda Ribo
(Monterrey, N.L.)
Dr. Norberto Plascencia Moncayo
(Querétaro, Qro.)
Dr. Antonio de Jesús Briseño Sainz
(San Luis Potosí)
Dr. David Antonio Nava Muñoz
(Tijuana B.C.)
Dr. Pedro Coronel Brizio
(Xalapa, Ver.)

*SOCIOS DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE EDITORES DE REVISTAS BIOMÉDICAS, A.C. (AMERBAC) Y MIEMBROS DE LA WORLD ASSOCIATION OF MEDICAL EDITORS (WAME).



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

AGRUPACIONES FEDERADAS

Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Monterrey, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Yucatán, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Guadalajara, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de "La Laguna", A.C.
Sociedad Potosina de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de León, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Tampico y Ciudad Madero, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tijuana, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Mexicali, A.C.
Asociación Sinaloense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Colegio de Médicos Especialistas en Ginecología y Obstetricia del Estado de Chihuahua, A.C.
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Puebla, A.C.
Asociación Michoacana de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Asociación Veracruzana de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Monclova, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Juárez, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Nuevo Laredo, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia del Estado de México, A.C.
Asociación Tabasqueña de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad Oaxaqueña de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad Xalapeña de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Aguascalientes, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Córdoba y Orizaba, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Estado de Guerrero, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia del Noreste de Tamaulipas, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Saltillo, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Celaya, Gto., A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxtla Gutiérrez, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Toluca, A.C.
Sociedad Irapuatense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Ensenada, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Durango, A.C.
Sociedad Hidalguense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Asociación Victorense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Querétaro, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Mazatlán, Sinaloa, A.C.

Asociación de Gineco-Obstetricia de los Mochis, A.C.
Asociación Colimense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Sureste de Veracruz, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Piedras Negras, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxpan, Ver., A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Obregón, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Mayo, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Matamoros, Tamaulipas, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Quintana Roo, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de San Luis Río Colorado, Son., A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Morelos, A.C.
Asociación Vallartense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de la Costa de Chiapas, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Zacatecas, A.C.
Asociación Sudcaliforniana de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Campeche
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Tlaxcala, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Nayarit, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zamora, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia del Sur del Estado de Chihuahua, A.C.
Asociación de Ginecoobstetras Guasave-Guamúchil, A.C.
Sociedad Cuauhtemense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chilpancingo, Gro., A.C.
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Salamanca, A.C.
Asociación de Ginecoobstetras del Sur de Jalisco, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Cd. Valles y Zona Huasteca, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Río Verde, S.L.P., A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Guaymas, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte de Sonora, A.C.
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Hermosillo, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Delicias, A.C.
Colegio de Ginecoobstetras de Uruapan, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Matehuala, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Coatzacoalcas, A.C.
Colegio Ginecoobstétrico de Tehuacán, A.C.
Colegio Ginecoobstétrico de la Cuenca del Papaloapan, A.C.
Colegio Ginecoobstétrico del Norte del Edo. de Guerrero, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Poza Rica, Ver., A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de los Altos de Jalisco, A.C.



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, A.C.

Fundada en 1960

Comité Ejecutivo
2003-2005

Dr. Javier Santos González
Presidente

Dr. Alberto Kably Ambe
Secretario

Dr. René Bailón Uriza
Tesorero

Vocales

Dr. Manuel Álvarez Navarro
Región I
Dr. Héctor Alejandro González
Región II
Dr. Enrique Soto Canales
Región III

Dr. José Gómez Alarcón
Región IV
Dr. Emigdio Torres Farías
Región V
Dra. C. Martha Acosta Velázquez
Región VI

Dr. Marco A. Fuentes Ocampo
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 2004

Revista mensual

En la República Mexicana

Institucional (multilectores):	\$ 870.00
Personal:	\$ 850.00
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.

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: MPM, SA de CV, Manuel Sotero Prieto núm. 13, Circuito Científicos, Ciudad Satélite, Naucalpan, Estado de México, CP 53100.

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: 044-55-1047-16-45

E-mail: ggonzalez@nietoeditores.com.mx

Karla Armenta Tovar

Ejecutiva de ventas

Tel. 5678-2811.

Celular: 044-55-1825-02-24

E-mail: karmenta@nietoeditores.com.mx



Como se ha comentado en este mismo espacio de ediciones anteriores de **GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO**, los cánceres de la mujer son un hecho preocupante, al igual que el resto de los padecimientos que la aquejan. Los tumores, en general, son un diagnóstico difícil de comunicar y no siempre fácil de tratar. El lector frecuente de la revista advertirá que los tumores y los cánceres de mama y vaginal son tema constante motivo de investigación en prácticamente todos los hospitales de la República Mexicana, reflejo de que el problema no ha dejado de aumentar en incidencia y de que es necesario impulsar entre todos nosotros el estudio y la actualización de conocimientos sobre el particular.

Está por demás demostrado que la identificación temprana de los factores de riesgo para los cánceres de la mujer influye favorablemente en su pronóstico, al igual que el diagnóstico y el tratamiento oportunos.

Las opciones de tratamiento que hoy existen, en particular para el cáncer de mama, han aumentado en forma muy importante la supervivencia. Pero nuestra apuesta como ginecólogos no debe ser la de hacerles vivir más años después de un diagnóstico de cáncer, sino prevenir que éste se desarrolle más allá de los límites donde es difícil su manejo.

En este número se incluye un interesante artículo original dedicado al análisis de los factores de riesgo hormonal durante la promoción, progresión y pronóstico tumoral mamario. Sus autores concluyen que los factores de riesgo de mal pronóstico son la menarquia temprana, la ausencia de partos, la falta de lactancia, la menopausia tardía, el primer embarazo después de los 30 años y los antecedentes familiares. Como fácilmente se advierte, existen aspectos en los que los ginecólogos podemos influir, sobre todo en la información amplia y oportuna a nuestras pacientes para que reduzcan sus factores de riesgo.

En otro artículo de la revista puede encontrarse un punto de coincidencia. Se alude a la relación entre la obesidad y el cáncer de mama, más frecuente entre las mujeres obesas.

En la sección que recuerda a nuestros maestros hace 55 años, se incluye la reproducción de un texto de William P Bradburin, traducido por el doctor Alfredo López de Nava, de muy grata memoria, a propósito de la uterosalpingografía. A los interesados en la esterilidad de la mujer les resultará una lectura grata pues, a través de ella, podrá más fácilmente valorarse lo que se ha conseguido en el transcurso de los últimos 55 años.

Dr. Ernesto Castelazo Morales

Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia A.C.

Región I

2004

Fecha	Curso	Nombre	Profesor titular	Sede	Horario
Octubre 7	Sesión ordinaria	Alcances y limitaciones del ultrasonido obstétrico de consultorio	Dra. Ma. Teresita Leis Márquez	Auditorio AMGO	20:30 a 22:00 h
Octubre 20 y 21	Curso de	La bioética y el ejercicio de la ginecología y obstetricia	Dr. en CM Efraín Vázquez Benítez	Auditorio AMGO	8:00 a 14:00 h
Noviembre 4	Sesión ordinaria	Comité de Climaterio	Dr. Max Sarachaga Osterwalder	Auditorio AMGO	20:30 a 22:00 h
Diciembre 2 Diciembre 9, 10 y 11	Sesión ordinaria I Curso Latinoamericano de Reproducción Asistida	Comité de Mortalidad Materna Nuevas alternativas terapéuticas en reproducción humana	Dr. Carlos Hinojosa y Ríos Dr. Alberto Kably Ambe	Auditorio AMGO Por confirmar	20:30 a 22:00 h Por confirmar

2005

Fecha	Curso	Nombre	Profesor titular	Sede	Horario
Febrero 3	Sesión ordinaria	Enfermedades de la vulva	Dra. Ma. de los Ángeles Madrigal de la Campa	Auditorio AMGO	20:30 a 22:00 h
Febrero 2 y 3	Curso de alta especialidad	Uroginecología	Dr. Eduardo S. Neri Ruz	Auditorio AMGO	9:00 a 14:00 h
Febrero 16 y 17	Curso internacional	Patología mamaria	Dr. Francisco Gomez-pedroso Rea	Por confirmar	Por confirmar
Marzo 3	Sesión ordinaria	Ginecología y obstetricia en la adolescente	Dra. Josefina Lira Plascencia	Auditorio AMGO	20:30 a 22:00 h
Marzo 4 y 5	Curso de alta especialidad	Curso teórico práctico de cirugía endoscópica	Dr. Alberto Kably Ambe	Centro de Enseñanza, Investigación en Cirugía, Hospital Ángeles de las Lomas	8:30 a 17:00 h
Marzo 16 y 17	Curso de alta especialidad	Colposcopia	Dra. Ma. de los Ángeles Madrigal de la Campa	Por confirmar	8:00 a 14:00 h
Abril 7	Sesión ordinaria	Avances en vaginosis bacteriana	Dr. Héctor Santana García	Auditorio AMGO	20:30 a 22:00 h
Mayo 12	Sesión ordinaria	Significado clínico de la resistencia hormonal en ginecología y obstetricia	Dr. Aquiles Ayala Ruiz	Auditorio AMGO	20:30 a 22:00 h
Mayo 18 y 19	Curso de alta especialidad	Evidencias científicas en medicina materno-fetal. De la teoría a la práctica	Dr. Ernesto Castelazo Morales	Auditorio AMGO	8:30 a 13:30 h
Junio 9	Sesión ordinaria	Manejo quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo ¿verdadera alternativa?	Dr. Cecilio Rodríguez Ayala	Auditorio AMGO	20:30 a 22:00 h
Junio 21, 22, 23 y 24	XII Reunión Regional	La ginecología y obstetricia. Sesenta años ... día con día	Dr. Estanislao Díaz Barriga Díaz	Centro Banamex	Por confirmar

Informes e inscripciones:

Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia A.C. Baja California 311, col. Hipódromo, México, DF.
Tel.: 5515-3668, 5272-7209. Fax: 5516-8158. E-mail: presidencia@amgo.org.mx, administracion@amgo.org.mx
www.amgo.org.mx

Factores de riesgo hormonal durante la promoción, progresión y pronóstico tumoral mamario

Edith Lucía Salazar Esquivel,* Adrián Paredes López,** Leobardo Calzada Sánchez***

RESUMEN

Antecedentes: las irregularidades menstruales, la maduración temprana del ovario y la prolongada estimulación estrogénica durante la vida reproductiva de la mujer son algunos de los factores de riesgo para cáncer de mama.

Objetivo: estudiar los diversos factores implicados en la evolución del cáncer mamario.

Material y métodos: se estudiaron los factores reproductivos y hormonales de 200 mujeres con cáncer de mama. La mayor incidencia se observó en las pacientes postmenopáusicas (118 pacientes).

Resultados: 29, 25 y 8%, respectivamente, de las pacientes refirieron no haber tenido menarquia temprana, partos o menopausia tardía. El 19% tuvo su primer parto a los 30 años o más de edad y 8.5% resultó con antecedente familiar de cáncer mamario. Los parámetros anteriores, que se consideran factores de riesgo elevado, los manifestaron 40% de las mujeres. El 30% tuvo factores considerados de bajo riesgo, como: paridad elevada (26%), baja paridad (15%) y primer embarazo a los 20 años o menos de edad (30%). La glándula mamaria izquierda fue la más afectada. El tumor se localizó, sobre todo, en los cuadrantes superoexterno y superointerno (36 y 26% en 72 y 52 pacientes, respectivamente). La edad de mayor incidencia se ubicó entre 40 y 50 años. En menos de seis meses 60% de las pacientes mostró progresión tumoral.

Conclusiones: los factores de riesgo de mal pronóstico para cáncer mamario son: ausencia de partos, menopausia tardía, menarquia temprana, primer embarazo a los 30 años o más de edad y antecedente familiar de cáncer mamario.

Palabras clave: factores de riesgo, pronóstico grave, progresión tumoral.

ABSTRACT

Background: Several hormonal factors, as menstrual irregularities, early ovarian maturation and long estrogen stimulation during women's reproductive life, have been pointed out as risk factors in the breast cancer promotion.

Objective: To study the various involved factors during breast cancer evolution.

Material and methods: Hormonal and reproductive factors were studied in 200 women with breast cancer. The greater incidence was showed in postmenopausal patients (118 patients).

Results: Nulliparity was presented in 29% of the patients, while late menopause and early menarche were presented in 25 and 8%, respectively. Having the first child at age > 30 years and family history of breast cancer (8.5%) were risk factors presented in 40% of the patients. Thirty percent of the patients showed low risk factors such as: high parity (26%), low parity (15%) and first child at age < 20 years. On the other hand, the left mammary gland was the most affected. The lesion was mainly situated in the upper-outer quadrant and upper-inside quadrant (36 and 26% in 72 and 52 patients, respectively). The decade of highest incidence was 40 to 50 years. During the first six months, 60% of the patients showed tumour progression.

Conclusion: Nulliparity, late menopause, early menarche, first child at age > 30 years and family history of breast cancer are risk factors for serious breast cancer prognostic.

Key words: risk factors, serious prognostic, tumour progression.

SOMMAIRE

Antécédents : facteurs divers d'origine hormonale, comme des irrégularités dans la menstruation, maturation précoce de l'ovaire et stimulation œstrogénique prolongée durant la vie reproductive de la femme, ont été signalés comme des facteurs de risque dans la promotion du cancer du sein.

Objectif : étudier les facteurs divers impliqués durant l'évolution du cancer mammaire.

Matériel et méthodes : on a étudié les facteurs reproductifs et les influences hormonales chez 200 femmes avec cancer du sein. L'incidence majeure a été observée dans les patientes postménopausiques (118 patientes).

Résultats : le 29, 25 et 8% des patientes ont rapporté ne pas avoir eu d'accouchements, ménopause tardive et ménarque précoce, respectivement. Le 19% a eu son premier accouchement à l'âge de 30 ans ou plus et 8.5% a résulté avec histoire familiale de cancer du



sein. Les références antérieures, qui sont considérées des facteurs à haut risque, ont été manifestées par 40% des patientes. Le 30% des patientes ont eu des facteurs considérés à bas risque, comme : parité élevée (26%), parité basse (15%) et première grossesse à l'âge de 20 ans ou moins (30%). La glande mammaire gauche a été la plus affectée. La tumeur a été localisée surtout dans les quadrants supéro-externe et supéro-interne (36 et 26%, 72 et 52 patientes, respectivement). En ce qui concerne l'âge de majeure incidence, celui-ci a correspondu à la décennie des 40 aux 50 ans. En moins de six mois 60% des patientes ont montré progression tumorale.

Conclusions : les facteurs de risque de mauvais pronostic pour cancer mammaire sont : absence d'accouchements, ménopause tardive, ménarqué précoce, première grossesse à l'âge de 30 ans ou plus et histoire familiale de cancer mammaire.

Mots clés : facteurs de risque, grave pronostic, progression tumorale.

Las irregularidades menstruales,^{1,2} la maduración temprana del ovario³ y la prolongada estimulación estrogénica durante la vida reproductiva de la mujer son algunos de los factores de riesgo para cáncer de mama.⁴

Cuando la paciente con cáncer mamario tiene alguno o varios factores de riesgo, como: menopausia tardía,⁵ menarquia temprana,³ embarazo a término después de los 30 años,⁶ nuliparidad,⁷ su pronóstico es malo. Sin embargo, si manifiesta factores de riesgo, como menopausia temprana, primer embarazo antes de los 20 años o paridad elevada^{8,9} tiene buen pronóstico.

El pronóstico es grave cuando, además de manifestar varios factores de riesgo de alto grado, la paciente tiene antecedentes familiares de cáncer mamario¹⁰ o de enfermedad proliferativa epitelial o hiperplasia atípica.^{11,12} El riesgo que tiene una mujer con lesión previa atípica ductal *in situ* o de tipos lobulares de padecer cáncer de mama es 4 a 5 veces mayor que el que manifiesta una mujer sin ese tipo de lesiones. No obstante, en otros estudios dicho dato se eleva 11 veces¹³ y aún más, el factor de riesgo es nueve veces mayor si se relaciona con antecedente familiar positivo para cáncer mamario.¹⁴

Es importante seguir estudiando los diversos factores involucrados en la manifestación del cáncer de mama, con el propósito de encontrar estrategias más certeras en cuanto a su prevención, detección y tratamiento temprano.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, durante enero y diciembre de 1999, en 200 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma ductal infiltrante que acudieron al servicio de oncología mamaria del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 4 del IMSS. Se les formuló un cuestionario que incluía los siguientes aspectos: edad, nuliparidad, menopausia tardía, menarquia temprana, paridad baja, paridad elevada, antecedente familiar de cáncer mamario, primer embarazo a término a edad < 20 años, primer embarazo a término a edad > 30 años, ingestión de anticonceptivos hormonales y obesidad.

Las mediciones antropométricas para calcular el índice de masa corporal incluyeron la altura y el peso de la paciente con un equipo estandarizado. El IMC se calcula al dividir el peso en kilogramos por el cuadrado de la estatura en metros (kg / m²). A una paciente con índice de masa corporal de 20 a 25 se le consideró normal y con éste > 30, obesa.

La localización del tumor se ubicó de acuerdo con los cuadrantes de la glándula mamaria, lateralidad del tumor o bilateralidad, etapa clínica a su manifestación y evolución del mismo.

Se seleccionó a las mujeres que tuvieron 25 años como edad mínima. Se consideró menopausia tardía cuando la paciente refirió más de 55 años de edad y menarquia temprana a los 12 años o menos.

Se les consideró postmenopáusicas después de seis meses de la última menstruación o cuando se les realizó ooforectomía bilateral.

* Investigadora nacional, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

** Jefatura del servicio de oncología mamaria, Hospital de Ginecología y Obstetricia Núm. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS.

*** Investigador nacional, Centro de Salud (T-III) Dr. Manuel Escontría. Jurisdicción sanitaria Álvaro Obregón de los Servicios de Salud Pública en el Distrito Federal. México, DF.

Correspondencia: Dra. Edith Lucía Salazar Esquivel. Apartado Postal 86-056, CP 14391, México, DF. Tel./fax: 5603-6140. E-mail: edith_salazar@hotmail.com

Recibido: julio, 2004. Aceptado: octubre, 2004.

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

Se excluyó a las pacientes con diagnóstico de otro tipo de cáncer y a las embarazadas.

RESULTADOS

El 41% de las pacientes (82) fueron premenopáusicas y 59% (118) posmenopáusicas. La glándula mamaria izquierda y derecha se vieron afectadas en 48% (96) y 40% (80) de los casos, respectivamente. La bilateralidad se manifestó en 12% de los mismos (24 pacientes).

Según la localización del tumor, 36 y 26% de las pacientes lo manifestaron en los cuadrantes superoexterno y superointerno, respectivamente. Dicho porcentaje disminuyó de forma considerable cuando los cuadrantes inferoexterno e inferointerno (13 y 17%, respectivamente) estuvieron afectados. El 8% restante se localizó en la zona central.

Las etapas clínicas en que las pacientes acudieron con mayor frecuencia fueron la II y III, ya que 46 (92) y 37% (74) de ellas se presentaron en ese estadio, mientras que en las etapas I y IV sólo se observó a 10 y 7% (20 y 14 mujeres, respectivamente) (figura 1).

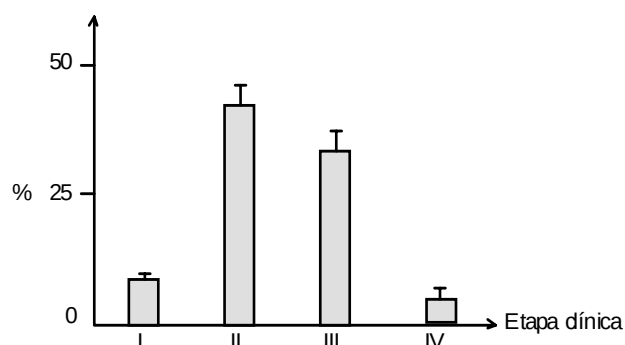


Figura 1. Etapa clínica de las pacientes con carcinoma mamario.

Por lo que se refiere al tiempo de evolución del tumor, 60% de los casos mostró progresión tumoral en menos de seis meses, mientras que 30% lo desencadenó en un periodo entre 6 y 12 meses. En el 10% restante el tumor evolucionó entre 1 y 5 años.

El rango de edad de manifestación osciló entre 25 y 80 años, la edad promedio fue de 49 años. Al examinar la edad por décadas se observó que la mayor frecuencia se manifestó entre los 40 y 50 años; 72% de los carcinomas mamarios se apreciaron entre los 40 y 70

años (figura 2). Las menores de 30 años representaron 6% y el 22% restante tenían entre 30 y 40 años.

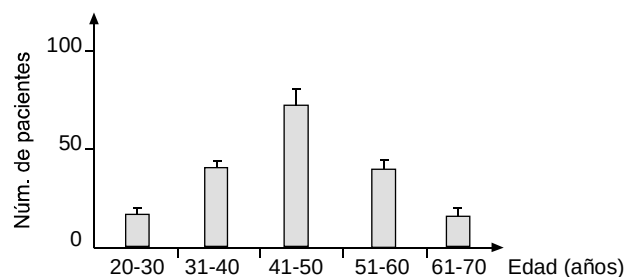


Figura 2. Edad de las pacientes con carcinoma mamario.

De toda la población, 8% tuvo menarquia temprana, 29% fueron nulíparas, 26% resultaron con multiparidad, 15% con baja paridad, 19% con paridad tardía (edad > 30 años), 30% con paridad temprana (edad < 20 años), 25% con menopausia tardía, 8.5% con antecedente familiar de cáncer mamario, 24% con antecedentes de control con anticonceptivos orales y 26% con obesidad. El 22% de las mismas tuvieron más de un factor de riesgo (figura 3).

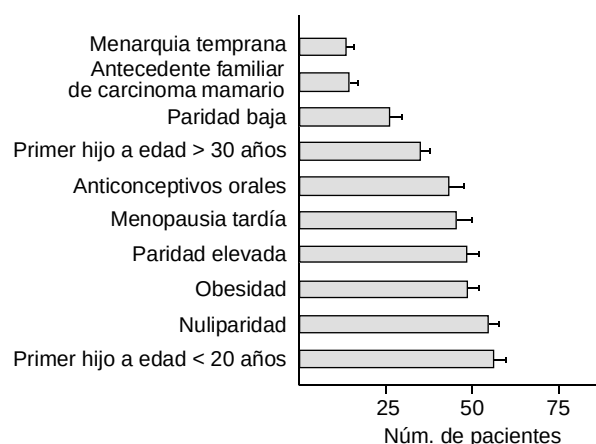


Figura 3. Factores de riesgo hormonales relacionados con el carcinoma mamario.

DISCUSIÓN

En la bibliografía se ha visto que las mujeres de raza blanca tienen mayor tasa de incidencia que las mujeres de raza amarilla, quizá por las concentraciones endógenas de estrógenos, las cuales son más bajas en las mujeres de origen oriental.¹⁵ Al respecto se ha

sugerido que las hormonas sexuales femeninas, tanto endógenas como exógenas, contribuyen a la promoción del cáncer mamario al incrementar la velocidad de la división y proliferación celular.¹⁶

La proliferación epitelial de los ductos mamarios es máxima entre los 12 y 18 años de edad. En gran parte puede deberse a los estrógenos, los cuales podrían incrementar la susceptibilidad del tejido mamario a los agentes carcinogénicos, que explicaría el subsecuente aumento por edad como factor de riesgo hasta la menopausia.

En este estudio el promedio de edad fue de 49 años, cifra que varió ligeramente en relación con el promedio de 55 años que manifiestan las mujeres anglosajonas.

El sexo es otro factor de riesgo importante, ya que se ha reportado que en la mujer el carcinoma mamario es 100 veces más frecuente que en el hombre. Durante este estudio hubo tres hombres con adenocarcinoma ductal infiltrante, cifra que equivale al 1.5% de frecuencia y que representa un dato similar al reportado por otros autores.¹⁷

Cuando en este estudio la biopsia de la glándula mamaria tuvo hiperplasia atípica, el riesgo de contraer cáncer de mama se incrementó en 87% o más, de igual forma, cuando la paciente manifestó alguno de los siguientes factores de riesgo: nuliparidad, antecedente familiar de cáncer de mama o primera gestación después de los 30 años de edad. El primer embarazo llevado a término tiene efecto favorable cuando la mujer cursa con él antes de los 18 años de edad y efecto protector si ocurre antes de los 25 años. En las mujeres que tienen su primer hijo a los 30 años de edad o más el riesgo se incrementa, al igual que en las mujeres nulíparas del mismo grupo de edad.

Con respecto al efecto protector que tiene el embarazo, algunos autores lo relacionan con concentraciones bajas de prolactina halladas en pacientes multíparas, mientras que otros han encontrado anticuerpos citotóxicos contra células de carcinoma mamario;¹⁸ otros opinan que un embarazo a temprana edad acorta el tiempo en el cual un gran número de clonas celulares permanecen indiferenciadas, lo que disminuye el riesgo.

Se ha mencionado que durante el embarazo las hormonas inducen un estado de diferenciación de las células epiteliales del sistema ductal de la glándula

mamaria preparadas para la lactancia, lo cual sugiere que ese estado inducirá una insensibilidad relativa hacia la carcinogénesis.

Se sabe que la maduración temprana de la función ovárica está asociada con el incremento de la formación de lesiones con alto potencial carcinogénico. Esas lesiones precancerígenas, generadas en el primer embarazo, con el tiempo se detienen por la diferenciación terminal del epitelio de la glándula mamaria.

La exposición cíclica y prolongada de estradiol y progesterona, resultado de la menarquia temprana y menopausia tardía, aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama si se compara con las mujeres que muestran baja paridad o que son multíparas, aunque es importante señalar que los ciclos anovulatorios pueden ocurrir con más frecuencia en las mujeres que manifiestan menarquia temprana y menopausia tardía.

La ooforectomía que se realiza antes de la menopausia reduce el riesgo de cáncer mamario, aunque ese grado de protección es inversamente proporcional con respecto a la edad con que se efectuó dicha medida.¹⁹ Las mujeres que han tenido de cuatro a seis hijos tienen riesgo disminuido de contraer cáncer de mama;²⁰ éste aumenta de acuerdo con la paridad tardía.

Existen otros factores muy discutidos en los que se han encontrado, incluso, resultados controversiales, como el riesgo del uso de anticonceptivos orales. Sin embargo, por diversos estudios de caso-control, se ha concluido que no existe asociación entre ambos parámetros, lo que resulta en riesgo relativo (RR 1.00, 95% CI 0.9-1.1).²¹ Al respecto, y como resultado de 54 estudios epidemiológicos, se encontró un pequeño incremento del riesgo en las mujeres que recurren a dicho control de natalidad (RR 1.24, 95% CI 1.15-1.33). Sin embargo, en este metanálisis también se demostró que el riesgo relativo declina de forma progresiva después de suspender el uso de hormonas para la anticoncepción.²² Se ha demostrado que la ausencia de riesgo no varía por la duración del tratamiento o el tipo de estrógeno o progestágeno que contiene la fórmula.

Por lo que se refiere al riesgo de la terapia hormonal de reemplazo durante la peri y postmenopausia, se ha encontrado que éste se incrementa de acuerdo con el tiempo de duración del tratamiento y que disminuye poco a poco con la interrupción de éste. Varios estudios sugieren que cinco o más años después de finalizar su

uso son suficientes para que no represente ningún riesgo de padecer cáncer mamario;²³ sin embargo, si el tratamiento se prolonga durante más de 10 años, el riesgo se incrementa de manera importante hasta en 35%.²⁴

El efecto de la terapia hormonal de reemplazo en mujeres con sobrepeso y obesas es mayor que en las mujeres sin sobrepeso,²⁵ en especial si se trata de mujeres posmenopáusicas obesas, en las que el riesgo relativo aumenta hasta en 50% si el índice de masa corporal es $> 30 \text{ kg/m}^2$, en comparación con las mujeres delgadas con índice de masa corporal de 20 kg/m^2 . Dicha asociación no se observa en las mujeres premenopáusicas, donde el riesgo relativo es mucho menor.²⁶

Estos factores sugieren que las hormonas esteroides endógenas o exógenas desempeñan un papel importante en el origen del cáncer mamario.

REFERENCIAS

1. Zumoff B. Hormonal profiles in women with breast cancer. *Anticancer Res* 1988;8:627-36.
2. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983;61:403-7.
3. Vihko R, Apter D. Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles: impact of early menarche. *J Steroid Biochem* 1984;20:231-6.
4. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36-47.
5. Cleary MP, Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:28-43.
6. Kvale G, Heuch I. A prospective study of reproductive factors and breast cancer. II. Age at first and last birth. *Am J Epidemiol* 1987;126:842-50.
7. Morabia A, Szlo M. Nulliparity, infertility and risk of breast cancer among premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989;130:811-7.
8. White E. Projected changes in breast cancer incidence due to the trend toward delayed childbearing. *Am J Public Health* 1987;77:495-7.
9. Jacobson HI, Thompson WD, Janerich DT. Multiple births and maternal risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1989;129:865-73.
10. Sattin RW, Rubin GL, Webster LA, et al. Family history and the risk of breast cancer. *JAMA* 1985;253:1908-13.
11. Dupont WD, Page DL. Cancer risk in benign breast disease. *Reviews on endocrine-related cancer* 1989;32:5-9.
12. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. *Cancer* 1985;55:2698-708.
13. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;65:518-29.
14. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-51.
15. Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, et al. The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women. *Am J Clin Nutr* 1987;44:945-53.
16. Sutherland RL, Reddel RR, Green MD. Effects of oestrogenous on cell proliferation and cell cycle kinetics: a hypothesis on the cell cycle effects of antioestrogenous. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:307-18.
17. Hess RA, Bunick D, Lee KH, et al. A role for estrogens in the male reproductive system. *Nature* 1997;390:509-12.
18. Kvale C, Heuch IA. Prospective study of reproductive factors and breast cancer. I. Parity. *Am J Epidemiol* 1987;126:831-41.
19. Hiatt RA, Bawol R, Friedman GD, Hoover R. Exogenous estrogen and breast cancer after bilateral oophorectomy. *Cancer* 1984;54:139-44.
20. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:302-12.
21. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.
22. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS. Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1996;143:25-31.
23. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
24. Magnusson CM, Baron J, Correia N. Breast cancer risk following long-term oestrogen and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999;81:339-44.
25. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-27.
26. Hunter DJ, Willet WC. Diet, body size and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:110-32.

Concentraciones de acenocumarina en el plasma y la leche de madres anticoaguladas durante el puerperio

Luis Eduardo Romero Nava,* Aurora Belmont Gómez,** Víctor Manuel Vidal González***

RESUMEN

Antecedentes: durante el embarazo y el puerperio inmediato el riesgo de tromboembolismo venoso es muy elevado; el tratamiento de éste es con anticoagulantes, como la acenocumarina. En virtud de los beneficios de la leche humana hace falta comprobar si la acenocumarina se excreta a través de ésta.

Objetivo: determinar la excreción de acenocumarina a través de la leche humana, en diferentes etapas del puerperio, y su índice de excreción en mujeres que reciben anticoagulantes.

Pacientes y método: estudio observacional, descriptivo y prospectivo. Se determinaron las concentraciones de acenocumarina en el plasma y en la leche de 22 madres que recibieron anticoagulantes durante el puerperio, después que se consiguió la anticoagulación requerida. En la determinación de las diferencias en las constantes farmacocinéticas en distintos días de estudio se utilizó la prueba de Anova.

Resultados: de las 22 pacientes iniciales sólo quedaron 16; de ellas: dos requirieron anticoagulación leve, nueve moderada y cinco intensa. De los recién nacidos, 37.5% fueron hipotróficos de término y 18.75% pretérmino. La concentración plasmática promedio mayor de acenocumarina fue de 0.21 µg/mL en el día 45 posterior al parto. En la leche humana se encontró acenocumarina el día 30. Las concentraciones promedio fueron bajas: 0.011 µg/mL. El valor del índice de excreción en la leche humana fue de 0.057 el día 45, lo que representa que casi 5% de la acenocumarina se elimina en la leche humana. La dosis calculada de acenocumarina que pudiera recibir el lactante, a través de la leche humana, fue inferior a las dosis recomendadas de 1.79 µg/kg/día.

Conclusión: con base en los resultados sí se recomienda la lactancia materna en los hijos de las madres tratadas con acenocumarina.

Palabras clave: acenocumarina, puerperio.

ABSTRACT

Background: Patients are receiving anticoagulants during postpartum. Literature data still is controversy in milk excretion of acenocoumarin; there are conducts in favor and against. Because of the benefits of maternal milk it's necessary to probe if acenocoumarin is excreted by human milk.

Objective: To determine the milk excretion of acenocoumarin in different periods of the postpartum and the milk excretion index in anticoagulant women.

Material and methods: It's an observational, descriptive and prospective study. The milk and plasma concentrations of acenocoumarin were determined in breast-feeding mothers with anticoagulation during the postpartum. ANOVA was used to determine the differences in pharmacokinetic constants in the different days of study.

Results: Two patients required light anticoagulation, nine moderate and five intense. The 37.5% of the new born were full term hypotrophy and the 18.75% were preterm. The highest plasma average concentration of acenocoumarin was found in day 45th postpartum (0.21 µg/mL). Acenocoumarin present in milk was found until day 30th; the average concentrations were low 0.011 µg/mL. The value of the maternal milk excretion index was 0.057 in day 45, what represents that approximately the 5% of acenocoumarin is eliminated by milk. The calculated dose of acenocoumarin that a new born could receive through maternal milk was lower than the recommended doses (1.79 µg/kg/day).

Conclusion: These results allowed us to recommend breastfeeding in patients who are been anticoagulated with acenocoumarin.

Key words: acenocoumarin, puerperium.

SOMMAIRE

Antécédents : les patientes continuent à recevoir des anticoagulants pendant l'état puerpéral. Face aux données contradictoires à propos de l'excrétion d'acénocoumarol dans le lait maternel, il y en a des conduites pour et contre. Du fait des bénéfices du lait maternel il est nécessaire de vérifier si l'acénocoumarol est excrété dans le lait maternel.

Objectif : déterminer l'excrétion d'acénocoumarol dans le lait pendant des différentes étapes de l'état puerpéral, ainsi que l'indice d'excrétion dans le lait des femmes qui reçoivent des anticoagulants.



Matériel et méthodes : étude observationnelle, descriptive et prospective. On a déterminé les concentrations d'acénocumarol dans le plasma et dans le lait des mères qui reçoivent des anticoagulants pendant l'état puerpéral, une fois que l'on atteint le degré d'anticoagulation requis. On a utilisé le test d'Anova afin de déterminer les différences dans les constants pharmacocinétiques dans les différents jours de l'étude.

Résultats : deux patientes ont requis anticoagulation légère, neuf modérée et cinq intense. Des nouveaux-nés, 37.5% ont été hypotrophiques à terme et 18.75% avant terme. La concentration plasmatique moyenne majeure d'acénocumarol a été de 0.21 µg/mL au jour 45 de post-partum. Dans le lait maternel on a trouvé acénocumarol jusqu'au jour 30 ; les concentrations moyenne ont été basses, de 0.011 µg/mL. La valeur de l'indice d'excrétion dans le lait maternel a été de 0.057 le jour 45, ce qui représente que presque 5% d'acénocumarol s'élimine dans le lait maternel. La dose calculée d'acénocumarol qui pourrait recevoir le nourrisson à travers le lait maternel a été inférieure aux doses recommandées, 1.79 µg/kg/jour.

Conclusion : ce qui précède permet de recommander l'allaitement maternel dans les enfants des mères qui reçoivent acénocumarol.

Mots clés : acénocumarol, état puerpéral.

El riesgo de tromboembolismo venoso durante el embarazo y el puerperio inmediato es muy elevado. En 1997 Cerneca encontró que durante el embarazo las concentraciones de fibrinógeno se incrementan y las de la proteína S disminuyen progresivamente. Conforme mayor es el tiempo de gestación, mayor es el incremento de los factores procoagulantes (tiempo de protrombina y fibrinógeno); se reducen los anticoagulantes (proteína C activa, proteína S activa) y aumenta la cantidad de fragmentos de protrombina 1+2 (F1+2). Durante el embarazo la fibrinólisis incrementa la cantidad de antígeno activador del plasminógeno (t-PA) y del inhibidor activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Las variaciones más importantes en los procoagulantes (expresadas por tiempo de protrombina y fibrinógeno) se observan a partir de la vigésima semana de la gestación.¹

En el mundo occidental, el embolismo es la principal causa de muerte materna. Se estima que la trombosis de las venas profundas, o la embolia pulmonar, complican, aproximadamente, 1 de cada 2,500 embarazos. Los anticoagulantes pueden indicarse a mujeres embarazadas para el tratamiento o la profilaxis del tromboembolismo venoso, y a las pacientes con enfermedad cardíaca congénita o valvular, para la

prevención de la trombosis valvular y el embolismo sistémico.

Para prescribir un anticoagulante es necesario comprender las razones de su indicación precisa durante el embarazo y el puerperio.^{2,3}

Todos los médicos obstetras deben conocer la farmacología básica, los efectos potencialmente adversos, las indicaciones clínicas y las consideraciones especiales de los anticoagulantes. La heparina es el anticoagulante de elección para la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa en el embarazo, porque no cruza la placenta. Este medicamento implica riesgos de osteopenia, trombocitopenia y hemorragia en la madre. La eficacia de la heparina en la prevención del embolismo sistémico de las válvulas mecánicas cardíacas aún no está plenamente demostrada.^{3,4}

Los anticoagulantes orales pueden atravesar fácilmente la placenta, y producir efectos adversos en el sistema nervioso central y hemorragia en el embrión y el feto. Su mecanismo de acción quizá se deba a una hemorragia en cualquiera de los diferentes órganos. La warfarina permanece como el anticoagulante de elección cuando se requiere durante el segundo trimestre del embarazo.^{3,4,5}

Existe concomitancia entre el tratamiento con anticoagulantes orales durante el primer trimestre del embarazo y la aparición de embriopatía entre 4 y 28.6%, sobre todo entre la sexta y décima segunda semanas de la gestación. Los anticoagulantes orales no son fetopáticos cuando se administran durante las primeras seis semanas de embarazo.^{5,6,7}

Por lo anterior, en las pacientes con riesgo de trombosis o con trombosis durante el embarazo que requieren anticoagulantes, su indicación sólo debe restringirse durante el segundo y tercer trimestre, y evitarlos en el transcurso de las primeras 12 semanas.

* Residente del sexto año de urología ginecológica.

** Jefa del departamento de farmacología.

*** Jefe del departamento de hematología.
Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Dra. Aurora Belmont Gómez. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, col. Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF.

Recibido: mayo, 2004. Aceptado: octubre, 2004.

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

El tratamiento con anticoagulantes orales también debe evitarse en las semanas previas al nacimiento, por el riesgo de hemorragia perinatal causado por el traumatismo del nacimiento en los fetos anticoagulados.^{7,8}

Se dispone de pocos ensayos clínicos que marquen un régimen anticoagulante óptimo durante el embarazo y el puerperio. Enseguida se expone el esquema de alternancia utilizado en el Instituto Nacional de Perinatología.

Durante las primeras 12 semanas de la gestación, la paciente puede recibir heparina de bajo peso molecular. De la semana 12 a la 37 se administran anticoagulantes orales, a las dosis requeridas. Después de la semana 37 se efectúa el cambio a la heparina que se administra por vía subcutánea, en el término de una semana. Después que se revierte de manera natural el efecto de la acenocumarina, la paciente se programa para la terminación del embarazo. Posterior a la resolución de éste y de corroborar la ausencia de complicaciones inmediatas, se inicia de nuevo el esquema de anticoagulación oral con acenocumarina, el cual continúa durante el puerperio. El efecto anticoagulante de la acenocumarina puede notarse ostensiblemente luego de 48 horas de su administración repetida; sin embargo, el tiempo que tarda en tener un efecto sostenido y controlado, por lo general sucede después de dos semanas de tratamiento continuo.

La necesidad de anticoagulación durante la gestación está permitida en circunstancias bien definidas; se requiere establecer grupos de pacientes de acuerdo con el grado de intensidad necesaria para la anticoagulación:

Grupo 1. Anticoagulación en grado leve. Manejo farmacológico profiláctico de la trombosis venosa profunda, incluida la cirugía de alto riesgo; síndrome primario de anticuerpos antifosfolípido con antecedente de trombosis; antecedente de enfermedad tromboembólica venosa.

Grupo 2. Anticoagulación en grado moderado. Trombosis venosa profunda; tromboembolia pulmonar; flebotrombosis extensa con factores de riesgo concomitantes y ataque de isquemia transitoria.

Grupo 3. Anticoagulación en grado intenso. Trombosis venosa profunda recurrente; tromboembolia pulmonar recurrente; injertos arteriales; válvulas cardíacas

mecánicas e injertos cardíacos y enfermedades cardíacas específicas durante el periodo grávido puerperal.

Esta separación por grupos significa que las dosis de impregnación, mantenimiento y los cambios posteriores de los anticoagulantes en sus respectivos grupos, se ajusta a los requerimientos individuales de cada paciente.

De acuerdo con la indicación de los anticoagulantes orales, se recurrirá a un nivel de anticoagulación diferente denominado PIN (proporción internacional normalizada), que resulta del tiempo de protrombina (TP) del paciente entre el tiempo de protrombina testigo (cuadro 1). De lo anterior se desprende que a cada paciente se le ajustará el valor del tiempo de protrombina, de acuerdo con la indicación médica de la anticoagulación.⁹

Cuadro 1. Grupo de pacientes por grado de coagulación e índice de coagulación requerido

Grupo de pacientes	Índice de coagulación
1	1.5 a 1.9
2	2.0 a 2.5
3	2.6 a 3.5

El índice de coagulación resulta del tiempo de protrombina (TP) del paciente entre el TP testigo.

La warfarina se detecta en el plasma luego de su administración oral y la concentración alcanza el pico en 2 a 8 horas. Su distribución está casi totalmente (99%) unida a las proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina. Las concentraciones en el plasma fetal se aproximan a los valores maternos; sin embargo, la warfarina activa no se encuentra en la leche (a diferencia de otras cumarinas e indandionas).

Lewis y Orne, en el decenio de 1970, realizaron distintos estudios para cuantificar la excreción de warfarina en la leche humana y los dos encontraron que las concentraciones de warfarina eran menores de 25 ng/mL (0.8 micromolas) e incluso menores en el plasma de los neonatos. Concluyeron que la anticoagulación en las madres que van a lactar es inocua.^{10,11}

Clark, en el año 2000, reportó que los cumarínicos son los anticoagulantes más utilizados en Estados

Unidos y que están relativamente contraindicados durante el embarazo y que su indicación durante la lactancia aún es motivo de discusión. El mismo autor revisó la estructura química de los derivados de la cumarina y de sus resultados clínicos y encontró que la warfarina sódica no se excreta por la leche humana por lo que puede prescribirse, sin riesgos, durante el posparto. En caso de intolerancia a la warfarina puede indicarse dicumarol.¹²

La cumarina es un anticoagulante que se absorbe bien cuando se administra por vía oral; se considera un medicamento del grupo D, de acuerdo con el Departamento de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos. La excreción de la acenocumarina a través de la leche humana no está bien estudiada. Existen autores que refieren no haber detectado este fármaco en la leche humana sin mencionar el periodo de estudio; algunos otros autores contraindican la lactancia.^{13,14,15}

En 1981 Houwert de Jong realizó un estudio con 20 mujeres que recibieron acenocumarina en el posparto, y a quienes se les midieron las concentraciones séricas y lácteas de acenocumarina durante varias veces, incluso después de seis horas de su administración, sin detectarlo en la leche humana. En 1989 Fondevila, en Argentina, analizó los estados de coagulación de siete neonatos a término, lactantes de madres que recibían tratamiento anticoagulante crónico con acenocumarina. Este investigador observó que los tiempos de protrombina en neonatos no mostraron alteraciones ni signos de efectos antivitaminicos K. Ambos resultados indicaron que las madres que reciben dosis terapéuticas de acenocumarina pueden lactar a sus infantes durante periodos cortos en virtud de que la actividad anticoagulante en la leche humana al parecer es insignificante para alterar el tiempo de protrombina neonatal.^{16,17}

De la misma manera, otros autores refieren que la acenocumarina es inocua durante la lactancia materna debido a que no se detecta en la leche. Sin embargo, refieren que existen dificultades para detectar este fármaco en el plasma. Gerson señala que el problema de la detección de los anticoagulantes en leche humana es el tipo de técnicas analíticas utilizado, de tal manera que la indicación o contraindicación de lactancia de pacientes que reciben este medicamento es incierta.¹⁸

Otros autores incluyen a la acenocumarina en el

grupo II de medicamentos peligrosos para el lactante, cuando la madre la usa de forma continua. Los datos acerca de su excreción en leche humana son contradictorios. El Cuadro Básico y el Catálogo de Medicamentos del Sector Salud refieren que está contraindicada durante la lactancia en mujeres que reciben acenocumarina.^{15,19}

El Instituto Nacional de Perinatología es un centro de referencia de tercer nivel, donde se reciben pacientes para el control de embarazo de alto riesgo, entre ellas quienes requieren manejo con anticoagulantes orales debido a alguna trombofilia primaria o secundaria. Ante los datos contradictorios de la literatura en relación con la excreción de acenocumarina en la leche humana, existen conductas a favor y en contra de la lactancia materna en mujeres tratadas con acenocumarina. Debido a los beneficios de la leche humana en el recién nacido, es necesario que se compruebe si la acenocumarina se excreta en la leche humana durante diferentes periodos del puerperio; ello permitirá indicar la lactancia materna porque será inocua para el neonato.

OBJETIVOS

Determinar la concentración de acenocumarina en el plasma y la leche en pacientes anticoaguladas durante diferentes etapas del puerperio. Así mismo, determinar el índice de excreción de acenocumarina en la leche humana. Por último, calcular la dosis de acenocumarina que recibirá un lactante a través de la leche humana.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo en el Instituto Nacional de Perinatología, del primero de marzo del 2000 al 29 de febrero del 2001. Se incluyeron pacientes en el puerperio inmediato, con necesidad de anticoagulación oral con acenocumarina. Se seleccionó a sus recién nacidos, quienes no tuvieron manejo con anticoagulantes o afectación hematológica.

Se excluyó a las mujeres que no estaban en el puerperio inmediato con anticoagulación oral con acenocumarina, que requirieron otro anticoagulante o

recibieron otro medicamento que interaccionara con la acenocumarina, así como las pacientes tratadas con anticoagulantes o con alguna afectación hematológica.

A todas las pacientes las evaluó un hematólogo del Instituto, quien indicó el tipo y grado de anticoagulación. Estas pacientes se evaluaron cada mes, durante todo el embarazo. Al momento de la resolución del embarazo se avisó al personal del servicio de farmacología clínica para que obtuviera las muestras de sangre y leche.

El primer día del estudio se consideró dentro de los cinco primeros días del puerperio, al tener el grado de anticoagulación ideal para cada paciente. En ese día se tomó una muestra de sangre y de leche (5 cc) antes de recibir la dosis de acenocumarina y otra muestra tres horas postdosis, para medir las concentraciones del anticoagulante oral en ambos líquidos biológicos. Se permitió la lactancia a libre demanda de acuerdo con los resultados obtenidos en la sangre y la leche. Este estudio se repitió en los días 15, 30 y 45 del puerperio.

Los datos clínicos y constantes hematológicas de la madre y del recién nacido se obtuvieron del expediente clínico.

Las concentraciones de acenocumarina en la sangre y en la leche humana se obtuvieron mediante la técnica de espectrofotometría y cromatografía de líquidos de alta resolución, utilizando como estándar la acenocumarina extraída por medio de cloroformo.

El análisis farmacocinético de la acenocumarina en la leche y en la sangre materna se realizó por pacientes y por día de estudio. El cálculo de las constantes farmacocinéticas se obtuvo por el método farmacocinético de momentos estadísticos. El índice de excreción se obtuvo en relación con la concentración en leche-plasma. La dosis calculada que pudiera recibir el lactante a través de la leche humana se determinó considerando una ingestión de leche de 150 mL/kg/día, tomando en cuenta la concentración máxima de acenocumarina en la sangre, el índice de excreción y el volumen de leche que ingiere el lactante.^{20,21,22}

Se utilizó un ANOVA para determinar las diferencias en las constantes farmacocinéticas en los diferentes días de estudio.

RESULTADOS

Durante el año en que se realizó el estudio se identificaron 22 pacientes que cursaban el puerperio inmediato y que requerían tratamiento con anticoagulantes orales por su enfermedad de base y que cumplían con los criterios de inclusión. Dos pacientes no aceptaron participar en el estudio, a cuatro su médico tratante les inhibió la lactancia materna; por ello sólo se incluyeron al estudio 16 pacientes. Éstas se catalogaron según el grado de anticoagulación que requerían para su enfermedad de base (anticoagulación leve, moderada e intensa). Se integraron tres grupos de pacientes. El grupo 1 (2 pacientes) recibió anticoagulación leve; el grupo 2 de anticoagulación moderada lo integraron 9 pacientes. En el grupo 3 de anticoagulación intensa participaron 5 pacientes (figura 1).

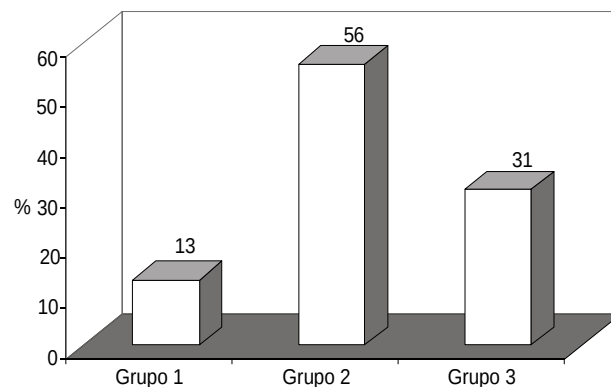


Figura 1. Grupos de pacientes de acuerdo con el grado de anticoagulación.

Grupo 1: anticoagulación en grado leve; Grupo 2: anticoagulación en grado moderado; Grupo 3: anticoagulación en grado intenso.

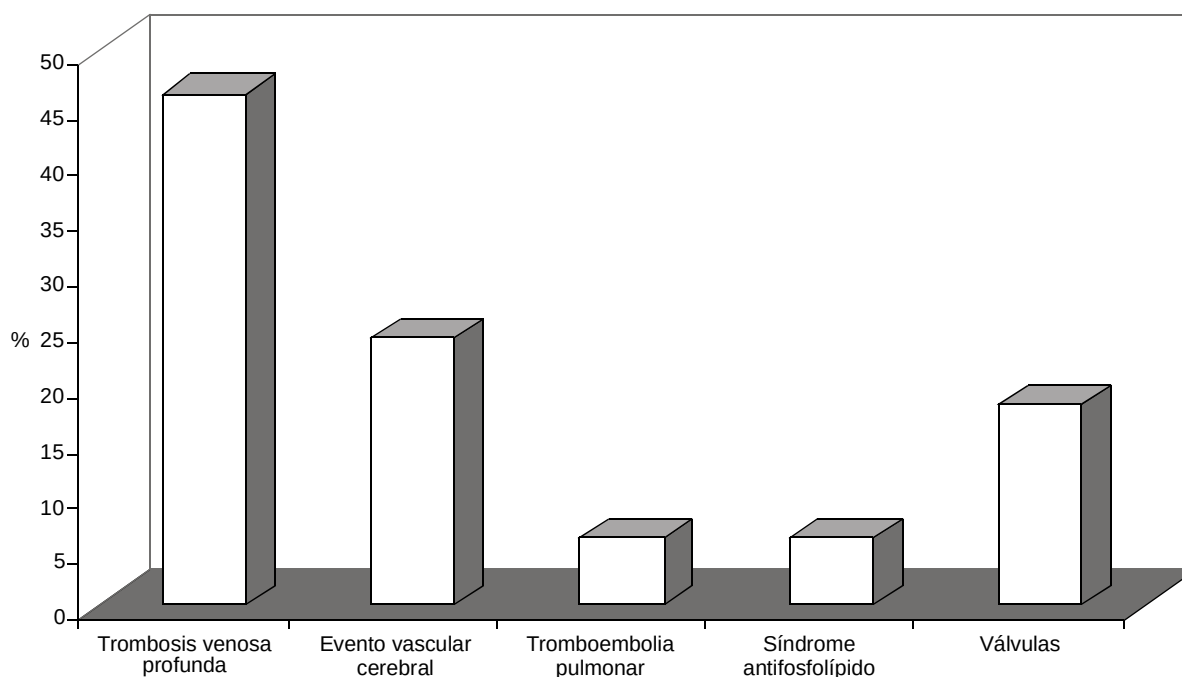
El promedio de edad de todas las pacientes fue de 31.5 ± 7.12 años y al dividir las por grado de anticoagulación fue de 24.5 ± 7.7 , 32 ± 6.46 y 33.4 ± 7.8 años para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. El promedio de embarazos por paciente fue de 2.68 ± 1.25 (cuadro 2).

Los padecimientos identificados con más frecuencia en estas pacientes fueron: trombosis venosa profunda en 46%, seguido de evento vascular cerebral con 24% y 18% de pacientes con válvulas mecánicas. La tromboembolia pulmonar y el síndrome antifosfolípido se registraron en 6% de cada una de ellas (figura 2).

Cuadro 2. Características de las pacientes púerperas que requirieron anticoagulación en grado leve (grupo 1), moderado (grupo 2) e intenso (grupo 3)

<i>Paciente</i>	<i>Edad</i>	<i>Embarazos (n)</i>	<i>Padecimiento</i>
Grupo 1			
P1	30	2	Antecedentes de trombosis venosa cerebral
P2	19	3	Síndrome antifosfolípido y antecedentes de enfermedad vascular cerebral
<i>Promedio (ds)</i>	24.5 (7.77)	2.5 (.7)	
Grupo 2			
P3	44	2	TVP
P4	32	2	Ant. TVP
P5	28	4	Ant. EVC
P6	28	3	Ant. TVP
P7	32	3	Ant. TVP
P8	36	4	Ant. TVP, TVP
P9	23	1	TVP
P10	27	4	Ant. TVP, LES
P11	38	5	TVP recurrente, epilepsia
<i>Promedio (ds)</i>	32 (6.4)	3.11 (1.26)	
Grupo 3			
P12	22	2	Válvula mecánica, estenosis mitral
P13	35	1	EVC trombótico, EHIE severa
P14	37	4	Ant. TEP, fiebre reumática
P15	30	2	Válvula mecánica (Strar-Edwards), epilepsia
P16	43	1	DLM, prótesis valvular
<i>Promedio (ds)</i>	33.4 (7.8) / 22	2 (1.22)	
<i>Promedio (ds) del total de pacientes</i>	31.5 (7.12) / 28	2.68 (1.25)	

(n): número; ds: desviación estándar; Ant: antecedente; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolia pulmonar; EVC: evento vascular cerebral; EHIE: enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo; LES: lupus eritematoso sistémico; DLM: doble lesión mitral.

**Figura 2.** Procesos patológicos encontrados en un grupo de 16 pacientes.

TVP: trombosis venosa profunda; EVC: evento vascular cerebral; TEP: tromboembolia pulmonar; SAAF: síndrome antifosfolípido.

El promedio de la edad gestacional en que se inició la anticoagulación oral fue de 16.5 ± 6.5 semanas. El 18.7% de las pacientes no se hospitalizaron para el intercambio de anticoagulante para la interrupción del embarazo, pues ingresaron al Instituto en trabajo de parto en fase activa o, bien, por indicación obstétrica para la interrupción del embarazo. El promedio de edad gestacional a la que se realizó el intercambio de anticoagulante fue de 36.5 ± 1.06 semanas de embarazo. El promedio de estancia hospitalaria durante el puerperio de las pacientes al darlas de alta del Instituto con PIN ideal de anticoagulación fue de 5.25 ± 2.14 días (cuadro 3).

La vía de resolución de los embarazos de las pacientes fue la siguiente: se lograron cuatro nacimientos por eutocia, cuatro partos instrumentados, con las indicaciones de electivos y profilácticos todos ellos sin reportarse complicaciones. Se realizaron ocho operaciones cesáreas cuyas indicaciones fueron: tres por baja reserva fetal, dos por presentación pélvica, dos electivas y una por preeclampsia severa con cuello uterino desfavorable (figura 3).

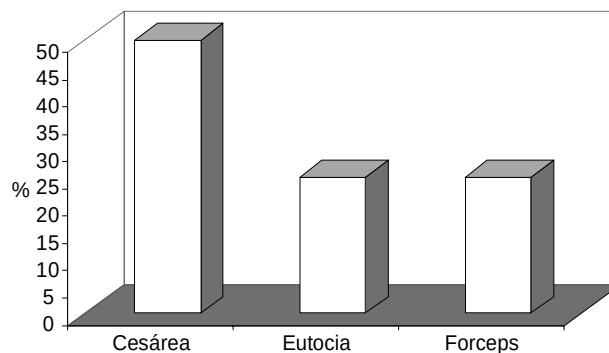


Figura 3. Vías de resolución del embarazo de las pacientes con anticoagulación.

El Apgar al minuto después del nacimiento tuvo una moda de 8, y la moda a los cinco minutos fue de 9. Ningún producto tuvo repercusión gasométrica y todos ellos se dieron de alta del Instituto sin padecimiento alguno. El peso promedio de los neonatos fue de 2,664.06 gramos, con una desviación estándar de 683.38. El 37.5% de los recién nacidos fueron de término, hipotróficos, 18.7% fueron pretérmino y el resto fueron

Cuadro 3. Inicio de anticoagulación, cambio de anticoagulación, días de estancia hospitalaria y PIN en pacientes púerperas con anticoagulación grado leve (grupo 1), moderado (grupo 2) e intenso (grupo 3)

Paciente	Inicio del ACO (sdg)	PIN	Recambio del ACO (sdg)	Días de estancia	PIN en el puerperio
Grupo 1					
P1	17.4	2.8	***	2	1.5
P2	***	***	***	3	2.01
Grupo 2					
P3	23	1.9	37.4	6	2.59
P4	25	***	36.2	3	1.6
P5	24	***	36.3	10	2.09
P6	9	3	36.6	5	1.83
P7	12.3	1.53	36.3	5	3.1
P8	11.3	2.1	37	6	2.6
P9	26.4	3.4	***	5	1.81
P10	4	1.25	37	4	1.7
P11	18	***	36	8	1.8
Grupo 3					
P12	12	2.9	37.6	4	3.2
P13	18	2.2	33.4	4	2.7
P14	***	***	37.1	4	2.47
P15	14.6	3.4	37.2	7	2.25
P16	16	3.5	37	8	1.87
Promedio (ds) del Total de pacientes	16.5 (6.53)	2.8 (0.78)	36.54 (1.06)	5.25 (2.14)	2.05 (.52)

ACO: anticoagulante oral (acenocumarina); PIN: proporción internacional normalizada; sdg: semanas de gestación; ***: no se realizó recambio; ds: desviación estándar.

recién nacidos de término eutróficos. El promedio de la edad gestacional, por fecha de la última menstruación al momento de la resolución del embarazo, fue de 37.6 ± 2.02 semanas y por Capurro de 38.5 ± 2.2 semanas. Se atendió un caso de corioamnioitis sin complicaciones para la madre ni para el neonato. Se reportaron dos recién nacidos con trisomía 21, ambos hijos de madres con más de 35 años de edad; este diagnóstico se corroboró por cariotipo (cuadro 4).

Las concentraciones plasmáticas promedio de acenocumarina fueron de 0.18, 0.19, 0.20 y 0.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante los 5, 15, 30 y 45 días posparto, respectivamente, con diferencia estadística entre los primeros y últimos días de estudio ($0 < 0.005$) (figura 4).

Los valores promedio de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) fueron de 11.5, 12.5, 14 y 15 h durante los 5, 15, 30 y 45 días posparto, respectivamente ($p > .001$) (cuadro 5). Durante los primeros días posparto las concentraciones de acenocumarina en la leche fueron de cero, excepto en cuatro pacientes cuyas concentraciones fueron de .01 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Para el día 30 del puerperio, la concentración promedio de acenocumarina en la leche humana fue de $.011 \pm .001$ y para los 45 días de $.012 \pm .001$ $\mu\text{g}/\text{mL}$, sin diferencia

estadísticamente significativa entre estos dos periodos. Los valores promedio del índice de excreción en los días 30 y 45 fueron de .054 y .057 (figura 5 y cuadro 5). La dosis calculada de acenocumarina que podría ingerir el lactante a través de la leche humana se obtuvo en los días 30 y 45, que fueron en los que se detectaron las concentraciones de acenocumarina en la leche humana; los valores promedio fueron 1.62 y 1.79 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ para el día 30 y 45 de posparto, respectivamente (cuadro 5).

DISCUSIÓN

Cuando se comparó el número de pacientes del estudio, con el número de pacientes trombofílicas estudiadas por Ramírez en el Instituto Nacional de Perinatología en dos años (1998-2000), se encontró que del mes de marzo del 2000 a febrero del 2001 aumentó la cantidad de pacientes con este problema de coagulación en 13%, de 39 en dos años a 22 pacientes en sólo un año. De acuerdo con la vía de resolución, Ramírez menciona 74% de nacimientos por vía abdominal, 15% eutocias y 7% de partos instrumentados, comparados con 37% de cesáreas, 38% de eutocias y 25% de partos

Cuadro 4. Recién nacidos de pacientes con anticoagulación grado leve (grupo 1), moderado (grupo 2) e intenso (grupo 3)

Paciente	Apgar	Peso	sdg	Capurro	Vía
Grupo 1					
RN1	8/9	3240	35.3	40.2	Eutocia
RN2	6/9	2010	37.4	38.1	Cesárea
Grupo 2					
RN3	6/9	2450	37.4	36.3	Cesárea
RN4	6/9	3400	36.5	37.4	Cesárea
RN5	8/9	1175	36.3	35.6	Cesárea
RN6	4/8	2920	41	42	Eutocia
RN7	8/9	3100	40.6	40	Fórceps
RN8	8/9	3000	39	41.1	Eutocia
RN9	5/9	2230	38.2	39	Cesárea
RN10	8/9	3640	41	39.5	Fórceps
RN11	8/9	3450	37.6	39.1	Cesárea
Grupo 3					
RN12	9/9	2270	38	39.1	Fórceps
RN13	8/9	1800	33.5	33.4	Cesárea
RN14	8/9	3170	39.1	38.2	Eutocia
RN15	8/9	2400	37.2	38.1	Fórceps
RN16	8/9	2370	38.4	36	Cesárea
Moda o promedio	8/9	2664.06	37.6	38.3	
Desviación estándar	1.39 / .25	683.38	2.02	2.2	

RN: recién nacido; Apgar: 1 minuto/5 minutos; sdg: semanas de gestación; Vía: vía de nacimiento.

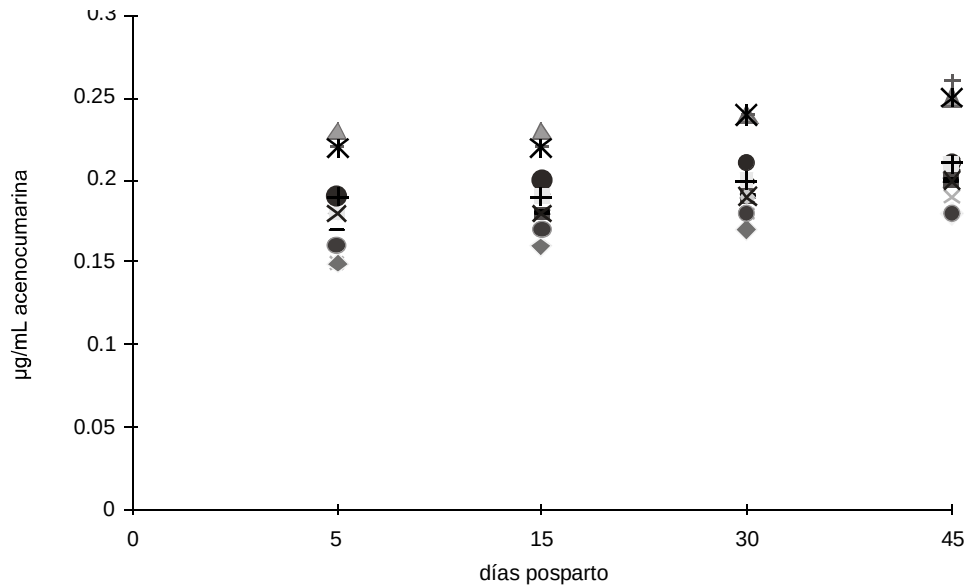


Figura 4. Concentraciones de acenocumarina en el plasma de mujeres anticoaguladas durante los primeros 45 días postparto.

Cuadro 5. Constantes farmacocinéticas de acenocumarina en plasma y leche de mujeres durante el puerperio

Constantes de acenocumarina	Días posparto			
	5	15	30	45
Concentración plasmática µg/mL	.18 ± .022	.19 ± .021	.20 ± .019	.22 ± .020
Ke h-1	.069 ± .007	.060 ± .006	.047 ± .006	.046 ± .006
T½ h	11.5 ± 0.82	12.5 ± 1.92	14.0 ± 1.1	15.0 ± 1.2
IE	-	-	.054 ± .008	.057 ± .009
Dosis teórica µg/kg/día	-	-	1.62 ± .009	1.79 ± .009

Ke: constante de eliminación; T½: vida media de eliminación; IE: índice de excreción en leche materna.

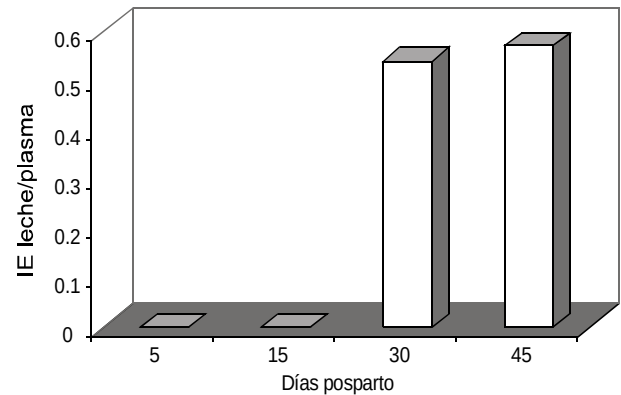


Figura 5. Índices de excreción de acenocumarina en leche humana de mujeres anticoaguladas.
IE: índice de excreción.

instrumentados en el presente estudio. Se observó disminución importante en la resolución por vía abdominal en 46% y aumento en la resolución por la vía vaginal en 153% y 257% en eutocias. En ninguno de los dos trabajos se reportaron productos con repercusión gasométrica.²³

El 81.25% de los recién nacidos de pacientes anticoaguladas en el INPer fueron de término y 62.5% eutróficos. Si se comparan estos resultados con la incidencia de prematuridad y de bajo peso del 46.6%, reportada por Born en 1992, en recién nacidos de pacientes embarazadas que tomaban anticoagulantes orales por valvulopatía, nuestros resultados fueron mejores y esta asociación entre prematuridad

y tratamiento con anticoagulantes en el embarazo no se observó en el Instituto Nacional de Perinatología.²⁴

La acenocumarina es uno de los anticoagulantes orales más utilizados para el manejo de pacientes con trombofilias primarias y secundarias durante el segundo y tercer trimestre del embarazo cuando ya no existe riesgo para su efecto teratogénico. Este medicamento se absorbe satisfactoriamente por vía oral; se refieren concentraciones máximas a tres y seis horas postdosis. Las concentraciones sanguíneas reportadas por algunos autores oscilan entre 0.2 y 0.36 µg/mL. En nuestro estudio las concentraciones máximas oscilaron entre 0.15 y 0.26 µg/mL; se obtuvieron las concentraciones más bajas en los primeros cinco días postparto, en comparación con las que se obtuvieron a los 45 días. Algunos autores reportan que la vida media de eliminación de la acenocumarina es de 8 a 11 horas; sin embargo, otros investigadores comunican vida media incluso de 20 horas. La vida media que se obtuvo en nuestras pacientes fue de 11.5 ± 0.82 horas en los primeros días postparto, misma que aumentó a 15 horas al final del estudio; los valores estuvieron dentro de los referidos en la literatura. Estos cambios encontrados en las concentraciones plasmáticas y en la vida media de eliminación durante los periodos del puerperio pueden deberse a los cambios fisiológicos que sufren las pacientes durante estas etapas, como el aumento en la función hepática y renal que se observa durante todo el embarazo y que no se reinicia inmediatamente en el postparto.^{9-12,16,25}

Algunos autores refieren concentraciones bajas de acenocumarina en la leche y otros no encontraron señales de este fármaco en la leche humana.^{25,26} En nuestro estudio, durante los primeros días postparto, no se encontró acenocumarina en la leche humana sino hasta el día 30, cuando las concentraciones estuvieron entre 0.01 y 0.013 µg/mL y para el día 45 se las encontró entre 0.01 y 0.015 µg/mL. Los índices de excreción oscilaron entre 0.054 y 0.057, lo cual indica que menos del 6% de la acenocumarina encontrada en la sangre se excreta a través de la leche humana. La dosis calculada de acenocumarina que puede recibir un neonato, a través de la leche, es de 1.79 µg/kg/día, que es un valor insignificante para el lactante.

CONCLUSIONES

Con base en los datos obtenidos puede decirse que la acenocumarina no se excreta a través de la leche humana durante los primeros 15 días posparto y, posteriormente, su excreción es mínima. La dosis que puede recibir el lactante hijo de madre tratada con acenocumarina es menor a 0.08% de la dosis recomendada. Con base en esto, la lactancia materna en mujeres tratadas con acenocumarina es inocua.

REFERENCIAS

1. Cerneca F, Ricci G. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73:31-36.
2. Dizon Townson D, Branch DW. Anticoagulant treatment during pregnancy: An update. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24 (Suppl 1):55-62.
3. Horn EH. Anticoagulants in pregnancy. *Curr Obstet Gynecol* 1996;6:111-18.
4. Greaves M. Anticoagulants in pregnancy. *Pharmacol Ther* 1993;59:311-27.
5. Hall JG, Paul RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-40.
6. Iturbe-Alessio I, Fonseca CM, Mutchiniko C. Risk of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986;315:1390-3.
7. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998;114:524S-30S.
8. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals. *Circulation* 1996;93:2212-45.
9. Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología 2002. 1ª ed. México: Instituto Nacional de Perinatología, 2002.
10. De Swiet M, Lewis PJ. Excretion of anticoagulants in human milk. *N Engl J Med* 1977;297:1471.
11. Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, Serlin MJ, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1977;18: 1564-5.
12. Clark SL, Porter TF, West FG. Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):938-40.
13. Coustan D, Muchizuk T. Handbook of prescribing medications during pregnancy. 3ª ed. New York: Lippincot-Raven, 1998.
14. Rodríguez-Palomares C, Echániz-Avilez L. Efectos teratogénicos de los medicamentos. 1ª ed. México: Marketing y Publicidad de México, 1996.
15. Cuadro Básico. Catálogo de medicamentos. Consejo de Salubridad General. 3ª ed. México, 2000.
16. Houwert de Jong M, Gerards LJ, Tetteroo-Tempelman CA. May mothers taking acenocoumarol breast feed their infants? *Eur J Clin Pharmacol* 1981;21:61-64.
17. Fondevila CG, Meschengieser S, Blanco A, Penalva L, Lazzari

- MA. Effect of acenocoumarin on the breast-fed infant. *Thromb Res* 1989;56:29-36.
18. Gerson B, Anhalt J. Oral anticoagulants in high pressure liquid chromatography and therapeutic drug monitoring. *Am Soc Clin Pathol* 1980;64:231-43.
19. Rivero SO. Uso de medicamentos en hematología. El uso de medicamentos en la clínica. 1ª ed. México: McGraw-Hill, 2000.
20. Wilson JP. Determinants and Consequences of Drug Excreting in Breast milk. *Drug Metab Rev* 1983;14:619-52.
21. Gibaldi M. Pharmacokinetics. 1ª ed. New York: Marcel Decker, 1982.
22. De Vries JX, Schmitz-Kummer E. Determination of the coumarin anticoagulant phenprocoumarin and metabolites in human plasma, urine and breastmilk by high performance liquid chromatography after solid-phase extraction. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994;655:63-71.
23. Ramírez MT. Manejo de la trombosis durante el embarazo: complicaciones maternas y resultados perinatales. Tesis para obtener el título de la especialidad en ginecología y obstetricia. México: Instituto Nacional de Perinatología, 2000.
24. Born D, Martinez EE, Almeida PAM. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: the effects of anticoagulation on mother, fetus, and neonate. *Am Heart J* 1992;124:413-17.
25. Olthof E, de Vries TW. Breastfeeding and oral anticoagulants. *Tijdschr Kindergeneesl* 1993; 61: 175-7.
26. Briggs GG, Freedman RK, Yaffe SJ. Drug in pregnancy and lactation. 5th ed. Washington: LWW, 1998.

La **caduca serotina** es la que da a la cara materna de la placenta su aspecto liso y su coloración roja. Se llama también **lámina basal** o **lámina obturante**. Representa la parte superficial de la caduca interútero-placentaria, que se separa de su parte profunda en el momento del desprendimiento placentario. Es decir, que está formada por toda la capa compacta y parte de la capa esponjosa de la mucosa uterina total.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941; p:33.

Relación entre los antecedentes maternos patológicos y el diagnóstico de peso al nacer*

Vanessa Mota Sanhua,** Carlos Miguel Salazar Juárez,*** Ma. del Carmen Neri Moreno,**** Enrique Granja Posada,¹ Martha Kaufer Horwitz,**² Roxana Valdés Ramos,³ Victoria Caraveo Enríquez,** Héctor Ávila Rosas⁴

RESUMEN

Antecedentes: la edad materna mayor a 35 y menor a 18 años, la primiparidad y la existencia de ciertas enfermedades, como trastornos en la tensión arterial, diabetes mellitus e infecciones, se relacionan con alteraciones en el peso del recién nacido.

Objetivo: evaluar los riesgos de incidencia entre diversos antecedentes maternos patológicos y el diagnóstico de peso al nacer definido por dos criterios: 1) bajo peso y macrosomía; 2) trofismo ajustado por edad gestacional.

Material y métodos: se realizó un estudio transversal y analítico de 316 recién nacidos, productos únicos, sin diagnóstico de malformaciones o infecciones congénitas y con valores para todas las variables del estudio. Se calcularon riesgos para bajo peso, macrosomía e hipo e hipertrofia de acuerdo con los diversos antecedentes maternos patológicos. Asimismo, se determinaron los índices de sensibilidad y especificidad a fin de evaluar la validez de los criterios de bajo peso y macrosomía.

Resultados: para los criterios de bajo peso y macrosomía, se calculó una sensibilidad del 91.7 y 53.3% y una especificidad del 86.2 y 100%, respectivamente. Los antecedentes maternos de hipertensión arterial y diabetes representan un riesgo estadísticamente significativo de bajo peso (RM = 2.426; IC95% = 1.210-4.900) y macrosomía (RM = 5.143; IC95% = 1.520-17.420). Dichos riesgos se desvanecen con el criterio de trofismo.

Conclusiones: los criterios de bajo peso y macrosomía sobre y subestiman a los de hipo e hipertrofia, respectivamente. De acuerdo con la manifestación de antecedentes maternos de hipertensión arterial y de diabetes, los riesgos de bajo peso y macrosomía se sobreestiman en relación con los de trofismo.

Palabras clave: bajo peso al nacer, macrosomía, trofismo, antecedentes maternos de hipertensión arterial, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Background: Maternal age over 35 and lower than 18 years, primiparity, certain disorders such as blood pressure, diabetes mellitus and infections have been related to weight disorders of the newborn.

Objective: To assess risks of occurrence of two birth weight diagnostic criteria: 1) low birth weight and macrosomia; 2) trophism adjusted for gestational age, considering several maternal pathologies.

Material and methods: A cross-sectional study of 316 newborns, singletons and free of malformations or congenital infections was carried out. We calculated risk of low birth weight, macrosomia, hypotrophy and hypertrophy according to the presence of the following maternal pathologies: hypertension, diabetes mellitus, infections, and other disorders. We also determined sensitivity and specificity indexes to assess the validity of the low birth weight and macrosomia criteria.

Results: For low birth weight and macrosomia we found a sensitivity of 91.7% and 53.3%, and a specificity of 86.19% and 100%, respectively. The presence of maternal hypertension and diabetes mellitus were risk factors for low birth weight (OR = 2.426; CI95% = 1.210-4.900) and macrosomia (OR = 5.143; CI95% = 1.520-17.420), respectively; these risks were not significant when the trophism criterion was used.

Conclusions: The low birth weight and macrosomia criteria over and underestimated criteria for hypotrophy and hypertrophy. According to the presence of maternal hypertension and diabetes mellitus, the risk of low birth weight and macrosomia are overestimated in relation to those seen when the trophism criterion was used.

Key words: low birth weight, macrosomia, trophism, maternal hypertension, maternal diabetes.

SOMMAIRE

Antécédents : on a démontré que l'âge maternel supérieur à 35 et inférieur à 18 ans, la primiparité et l'existence de certaines maladies, comme des troubles de la tension artérielle, du diabète mellite et des infections, sont associées à des altérations du poids du nouveau-né.

Objectif : évaluer les risques d'incidence parmi de divers antécédents maternels pathologiques et le diagnostic du poids à la naissance



défini par deux critères : 1) bas poids (BP) et macrosomie (M) ; 2) trophisme réglé par âge de gestation.

Matériel et méthodes : une étude transversale et analytique a été réalisée sur 316 nouveaux-nés, produits uniques, sans diagnostic de malformations ou d'infections congénitales et avec des valeurs pour toutes les variables de l'étude. On a calculée des risques pour bas poids, macrosomie et hypo et hypertrophie selon les divers antécédents maternels pathologiques. De même, on a déterminé les indices de sensibilité et spécificité afin d'évaluer la validité des critères de bas poids et macrosomie.

Résultats : pour les critères de bas poids et macrosomie, on a calculé une sensibilité du 91.7 et 53.3% et une spécificité du 86.2 et 100%, respectivement. Les antécédents maternels d'hypertension artérielle (AMHA) et diabète (AMD) représentent un risque statistiquement significatif de bas poids (RM = 2.426 ; IC95% = 1.210-4.900) et macrosomie (RM = 5.143 ; IC95% = 1.520-17.420). Ces risques s'évanouissent avec le critère de trophisme.

Conclusions : les critères de bas poids et macrosomie sur et sous estiment ceux de hypo et hypertrophie, respectivement. Suivant la manifestation d'antécédents maternels d'hypertension artérielle et de diabète, les risques de bas poids et macrosomie se surestiment en relation avec ceux de trophisme.

Mots clés : bas poids à la naissance, macrosomie, trophisme et antécédents maternels d'hypertension artérielle, diabète mellite.

En los últimos años se ha estudiado cómo ciertas características maternas pueden influir en indicadores del grado de crecimiento del recién nacido; en especial, se ha demostrado que la edad materna mayor a 35 y menor a 18 años, la primiparidad y ciertos padecimientos, como trastornos en la tensión arterial, diabetes mellitus, e infecciones, se relacionan con alteraciones en el peso del recién nacido.¹⁻⁴

Es de interés conocer la relación entre los antecedentes maternos con trastornos de tensión arterial, diabetes mellitus e infecciones y el diagnóstico de peso al nacer definido por dos criterios: 1) bajo peso y macrosomía; 2) trofismo ajustado por edad gestacional. La importancia de comparar estos criterios con los antecedentes maternos patológicos antes mencionados radica en el hecho de que actualmente ocurren inconsistencias en su asignación. Además, la manera en que se aplican estos criterios puede conducir a una estimación

equivocada de la influencia que cada antecedente materno patológico tiene en el crecimiento intrauterino.

Los antecedentes maternos con alteraciones en la tensión arterial se reportaron como bajos; el riesgo de retardo en el crecimiento intrauterino (hipotrofia) y de bajo peso al nacer aumentó.^{1,5,6} Se sabe que el antecedente materno de diabetes puede incrementar el riesgo de nacimiento macrosómico.²

En relación con el efecto del antecedente materno de infecciones durante la gestación en los diagnósticos de peso al nacer, se habla de bajo peso al nacer y retardo en el crecimiento intrauterino cuando existe un déficit en el estado nutricional de la madre, secundaria a infecciones. En la actualidad, se conoce que el criterio de peso al nacer, ajustado por edad gestacional, refiere información sobre el estado de nutrición fetal y el nivel de crecimiento intrauterino alcanzado al momento de nacer. En cambio, los criterios de bajo peso y macrosomía tienen menor fineza puesto que funcionan a través de puntos de corte.⁷ Por ende, el presente trabajo pretendió demostrar que el criterio de peso al nacer ajustado por edad gestacional es más adecuado que el criterio de bajo peso y macrosomía.

OBJETIVO

Con el fin de resolver el problema de investigación, se realizó un estudio que evaluó la relación entre los diversos antecedentes de patología materna y los diagnósticos de peso al nacer de recién nacidos, cuyas madres son derechohabientes del Instituto de Salud y Seguridad Social de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Para ello, se exploraron y compararon las diferencias en los riesgos de

* Este trabajo fue realizado en el Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza del Instituto de Salud y Seguridad Social a los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

** Profesora, departamento de salud, Universidad Iberoamericana.

*** Coordinador de capacitación, investigación y desarrollo.

**** Coordinadora del servicio de pediatría.

¹ Director.

Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza, ISSSTE.

² Investigadora residente de la Fundación Mexicana para la Salud.

³ Profesora e investigadora, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México.

⁴ Universidad de la Ciudad de México.

Correspondencia: Vanessa Mota Sanhua. Departamento de salud, Universidad Iberoamericana. Prolongación Paseo de la Reforma 880, Lomas de Santa Fe, CP 01210, México, DF.

Recibido: septiembre, 2004. Aceptado: octubre, 2004.

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

incidencia de bajo peso al nacer e hipotrofia, y los de macrosomía e hipertrofia de acuerdo con diversos antecedentes maternos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Hospital Regional Gral. I. Zaragoza del ISSSTE. Se consideraron los nacimientos vivos que ocurrieron entre enero y abril del 2002 y 2003. El universo del estudio consistió en 528 casos, de los cuales se incluyeron 316 (59.8%) recién nacidos, productos únicos, sin diagnóstico de malformaciones o infecciones congénitas y con valores para todas las variables de estudio. El tipo de muestreo fue sistemático, de acuerdo con el orden de ingreso al servicio de pediatría del hospital. Se identificó a los niños en las libretas de registro de internamientos de neonatos en el servicio de pediatría. Se tomó el número de registro institucional y apellidos de la madre, los cuales permitieron obtener los expedientes del niño y de la madre en el archivo clínico. A partir de los expedientes del niño, se tomó el peso al nacer, el sexo, el diagnóstico, la vía de nacimiento y la edad gestacional por Capurro. De los expedientes maternos se obtuvieron: el diagnóstico en el embarazo, la edad, el número de gestaciones y la escolaridad. Desde el inicio, la captura de datos se realizó en una base de datos de Excel a fin de reducir el margen de error, producto de múltiples transcripciones durante el proceso. El protocolo fue aprobado por los comités de ética e investigación del hospital con el número de registro interno 003/2003, y de la institución con el número de registro 14.2003.

El diseño de estudio fue transversal y analítico. La muestra de estudio se clasificó con base en la exposición a ciertos antecedentes maternos, con o sin enfermedad (variables independientes). La importancia de considerar cada uno de estos antecedentes maternos radica en conocer la magnitud de la relación de cada uno de ellos con los diagnósticos de peso al nacer. Los grupos de exposición fueron: 1) niños con antecedente materno de hipertensión arterial; las variantes consideradas fueron: preeclampsia, eclampsia e hipertensión arterial. 2) Niños con antecedente materno de diabetes mellitus; las variantes consideradas fueron: diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y gestacional, con o sin alguna complicación

hipertensiva. 3) Niños con antecedente materno de infecciones. 4) Niños con antecedente materno de otras enfermedades; las variantes consideradas fueron padecimientos de menor frecuencia: rotura prematura de membranas, oligohidramnios, polihidramnios, placenta previa, rotura de placenta, actividad uterina irregular, baja reserva fetal y trombocitopenia. Los niños sin antecedente de patología materna representaron el grupo de no exposición, al cual se le llamó AMSIP.

La base de datos se envió al paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*™). La calidad de los mismos se controló de manera periódica, a fin de realizar el análisis descriptivo y analítico.

El análisis descriptivo consistió en la obtención de frecuencias y proporciones para las variables nominales, y de promedio y desviación estándar para las continuas. La fase analítica se basó en el cálculo de riesgos (razón de momios para la prevalencia) para bajo peso al nacer, macrosomía, hipo e hipertrofia (variables dependientes). Además, se calcularon índices de sensibilidad y especificidad para evaluar la validez de los criterios de bajo peso al nacer y macrosomía.

El cálculo de riesgos para los cuatro criterios (bajo peso al nacer,⁸ macrosomía,⁹ hipotrofia,¹⁰ e hipertrofia¹⁰) se realizó mediante dos procedimientos (cuadro 1).

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 316 recién nacidos. El 45.3% era del sexo femenino y 36.1% nació por parto vaginal. En promedio, la edad materna fue de 30.4 ± 5.3 años. Con respecto al grado de crecimiento al nacer, los niños se clasificaron de acuerdo con dos criterios diagnósticos de peso al nacer: el primero clasificó al 79.6% de los niños con eutrofia, al 15.2% con hipotrofia y al 14.2% con hipertrofia. El segundo clasificó al 66.8% de los niños con peso sin riesgo, y 25.6 y 7.6% se clasificó con bajo peso y macrosomía, respectivamente. Si se compara la proporción de niños diagnosticados con bajo peso al nacer y la proporción de niños diagnosticados con hipotrofia, se puede observar que hay una sobrestimación en la proporción de casos con bajo peso al nacer. Al comparar la proporción de niños diagnosticados con macrosomía y la de los niños diagnosticados con hipertrofia, se ve que la proporción de los casos con macrosomía está subestimada.

Cuadro 1. Especificaciones de los grupos de estudio

	<i>Tipo de riesgo calculado</i>	<i>Grupo de riesgo</i>	<i>Grupo de no riesgo</i>
Procedimiento A	Bajo peso al nacimiento Macrosomía Hipotrofia ^a Hipertrofia ^a	Peso al nacer < 2500 g Peso al nacer > 4000 g Peso/edad gestacional < p10 Peso/edad gestacional > p90	Peso al nacer > 2500 g Peso al nacer < 4000 g Peso/edad gestacional > p10 Peso/edad gestacional < p90
Procedimiento B	Bajo peso al nacimiento Macrosomía Hipotrofia ^a Hipertrofia ^a	Peso al nacer < 2500 g Peso al nacer > 4000 g Peso/edad gestacional < p10 Peso/edad gestacional > p90	Peso al nacer > 2500 g y < 4000g Peso al nacer > 2500 g y < 4000 g Peso/edad gestacional > p 10 y p< 90 Peso/edad gestacional > p 10 y p< 90

^a De acuerdo con Lubchenco

Cuadro 2. Frecuencias y riesgo de bajo peso al nacimiento e hipotrofia de acuerdo con los antecedentes maternos de patología

		<i>BPN</i>		<i>Hipotrofia</i>		<i>Total</i>	<i>BPN RM</i>	<i>Hipotrofia RM</i>
		<i>Positivo</i>	<i>Negativo</i>	<i>Positivo</i>	<i>Negativo</i>			
AMHA	Frecuencia	26	44	16	54	70	2.426	1.915
	%	37.14	62.86	22.86	77.14	100.00	(1.210-4.900)*	(0.853-4.300)
AMDI	Frecuencia	3	18	1	20	21	0.684	0.323
	%	14.29	85.71	4.76	95.24	100.00	(0.182-2.564)	(0.040-2.620)
AMI	Frecuencia	12	42	7	47	54	1.173	0.962
	%	22.22	77.78	12.96	87.04	100.00	(0.520-2.650)	(0.360-2.600)
AMOE	Frecuencia	21	53	11	63	74	1.627	1.128
	%	28.38	71.62	14.86	85.14	100.00	(0.800-3.315)	(0.474-2.700)
AMSIP	Frecuencia	19	78	13	84	97	1.000	1.000
	%	19.59	80.41	13.40	86.60	100.00		
Total	Frecuencia	81	235	48	268	316		
	%	25.63	74.37	15.19	84.81	100.00		

BPN: Bajo peso al nacimiento, < 2500 g

Hipotrofia: Peso para edad gestacional < p₁₀

AMHA: Antecedente materno de hipertensión arterial

AMDI: Antecedente materno de diabetes mellitus

AMI: Antecedente materno de infecciones

AMOE: Antecedente materno de otras enfermedades

AMSIP: Antecedente materno sin patología

RM: Razón de momios, en paréntesis intervalos de confianza (IC) al 95%

* RM estadísticamente significativa

En cuanto al número de gestaciones de la madre, la mediana fue de 2. El 18.3% del total de la muestra tuvo cuatro o más gestaciones. Con respecto a su nivel de escolaridad, 72.5% del total de la muestra alcanzó un nivel superior o igual al de preparatoria o carrera técnica.

Acerca de la distribución de los recién nacidos de acuerdo con diversos antecedentes maternos, se encontró que 30% de éstos tuvieron antecedente materno sin patología (AMSIP), 22% tuvo antecedente materno con hipertensión arterial (AMHA) y cerca del 7% tuvo antecedente materno de diabetes mellitus (AMDI).

La evaluación de riesgos del peso al nacer, de acuerdo con los antecedentes maternos del procedimiento A, se muestra en los cuadros 2 y 3. En el cuadro 4 se aprecia la evaluación de riesgos con base en el procedimiento B.

En el cuadro 2 se muestran los riesgos de bajo peso al nacer (< 2500 g) de acuerdo con los diversos antecedentes maternos. Los niños con AMHA tuvieron 2.4 veces mayor riesgo de bajo peso al nacer que los niños con AMSIP. Éste fue el único riesgo de bajo peso al nacer estadísticamente significativo. En el mismo cuadro se encuentran los riesgos de hipotrofia (peso para edad gestacional menor o igual al percentil 10)

Cuadro 3. Frecuencias y riesgos de macrosomía e hipertrofia de acuerdo con los antecedentes maternos de patología

		Macrosomía		Hipertrofia		Total	Macrosomía RM	Hipertrofia RM
		Positivo	Negativo	Positivo	Negativo			
AMHA	Frecuencia	3	67	5	65	70	0.576	0.389
	%	4.29	95.71	7.14	92.86	100.00	(0.143-2.310)	(0.135-1.120)
AMDÍ	Frecuencia	6	15	7	14	21	5.143	2.531
	%	28.57	71.43	33.33	66.67	100.00	(1.520-17.420)*	(0.882-7.300)
AMI	Frecuencia	4	50	8	46	54	1.029	0.880
	%	7.41	92.59	14.81	85.19	100.00	(0.300-3.700)	(0.35-2.215)
AMOE	Frecuencia	4	70	9	65	74	0.735	0.701
	%	5.41	94.59	12.16	87.84	100.00	(0.210-2.610)	(0.300-1.700)
AMSIP	Frecuencia	7	90	16	81	97	1.000	1.000
	%	7.22	92.78	16.49	83.51	100.00		
Total	Frecuencia	24	292	45	271	316		
	%	7.59	92.41	14.24	85.76	100.00		

Macrosomía: ≥ 4000 gHipertrofia: Peso para la edad gestacional $> p_{90}$

AMHA: Antecedente materno de hipertensión arterial

AMDÍ: Antecedente materno de diabetes mellitus

AMI: Antecedente materno de infecciones

AMOE: Antecedente materno de otras enfermedades

AMSIP: Antecedente materno sin patología

RM: Razón de momios, en paréntesis intervalos de confianza (IC) al 95%

* RM estadísticamente significativa

según los diversos antecedentes maternos patológicos, y se puede observar que ninguno fue estadísticamente significativo. El que más se aproxima a serlo es el de los niños con AMHA; éstos tuvieron casi dos veces mayor riesgo de padecer hipotrofia que los niños AMSIP.

En el cuadro 3 se encuentran los riesgos de macrosomía en el recién nacido (≥ 4000 g). Los niños con AMDÍ tuvieron cinco veces mayor riesgo de nacer con macrosomía que los niños con AMSIP; éste fue el único riesgo de macrosomía estadísticamente significativo. En el mismo cuadro se muestran los riesgos de hipertrofia, de acuerdo con los distintos antecedentes maternos patológicos. Se puede ver que los niños con AMDÍ tuvieron 2.5 veces mayor riesgo de padecer hipertrofia que los niños con AMSIP; sin embargo, no alcanzó a ser estadísticamente significativo, aunque es el que más se acerca.

En el cuadro 4 se encuentran los riesgos de bajo peso al nacer y macrosomía, de acuerdo con los diversos antecedentes maternos patológicos. El grupo de no riesgo se integró conforme al procedimiento B. A pesar de la corrección realizada en el procedimiento B, los

riesgos para bajo peso al nacer, macrosomía, hipotrofia e hipertrofia no difieren de manera importante con respecto a lo visto en los cuadros 2 y 3.

En los cuadros 5 y 6 se observa la evaluación de validez para los criterios de bajo peso y macrosomía. En la tabla de contingencia entre bajo peso e hipotrofia (cuadro 5), se aprecia cómo el criterio de bajo peso al nacer sobreestima al de hipotrofia. En total se refirieron 81 casos con bajo peso al nacer, de los cuales 37 (falsos positivos) en realidad no manifestaron hipotrofia. Para el criterio de bajo peso, se calculó una sensibilidad de 91.7% y una especificidad de 86.2%. De los niños con bajo peso al nacer, cerca del 92% no tuvo hipotrofia; de los niños sin bajo peso, 86% no la padeció.

En la tabla de contingencia entre macrosomía e hipertrofia (cuadro 6), se encontró que el criterio de macrosomía subestimó al de hipertrofia con 21 casos (falsos negativos); es decir, se clasificaron 21 niños sin macrosomía, pero que sí tuvieron hipertrofia. El criterio de macrosomía tuvo una sensibilidad baja del 53.3% y una especificidad del 100%. De los casos con macrosomía, sólo 53.3% era hipertrófico; de los casos sin macrosomía, 100% no fue hipertrófico.

Cuadro 4. Frecuencias y riesgos de criterios de trofismo y de bajo peso al nacimiento y macrosomía de acuerdo con los antecedentes maternos de patología

	Condición de trofismo				Criterios		Condición de trofismo			Criterios	
	Hipotrofia	Hipertrofia	Eutrofia	Bajo peso	Macrosomía	Peso no riesgo	Total	RM	RM	RM	RM
AMHA	Frecuencia	16	5	49	26	41	70	1.708	0.434	2.370	0.742
	%	22.86	7.14	70.00	37.14	58.57	100.00	(0.753-3.900)	(0.150-1.300)	(1.170-4.800)*	(0.182-3.030)
AMDI	Frecuencia	1	7	13	3	12	21	0.402	2.288	0.934	5.071
	%	4.76	33.33	61.90	14.29	57.14	100.00	(0.050-3.350)	(0.800-6.660)	(0.240-3.650)	(1.452-17.706)*
AMI	Frecuencia	7	8	39	12	38	54	0.939	0.872	1.180	1.068
	%	12.96	14.81	72.22	22.22	70.37	100.00	(0.345-2.551)	(0.342-2.221)	(0.520-2.700)	(0.300-3.900)
AMOE	Frecuencia	11	9	54	21	49	74	1.066	0.708	1.602	0.828
	%	14.86	12.16	72.97	28.38	66.22	100.00	(0.442-2.600)	(0.300-1.730)	(0.780-3.300)	(0.230-3.000)
AMSIP	Frecuencia	13	16	68	19	71	97	1.000	1.000	1.000	1.000
	%	13.40	16.49	70.10	19.59	73.20	100.00				
Total	Frecuencia	48	45	223	81	211	316				
	%	15.19	14.24	70.57	25.63	66.77	100.00				

AMHA: Antecedente materno de hipertensión arterial

AMDI: Antecedente materno de diabetes mellitus

AMI: Antecedente materno de infecciones

AMOE: Antecedente materno de otras enfermedades

AMSIP: Antecedente materno sin patología

RM: Razón de momios entre eutrofia e hipotrofia, en paréntesis intervalos de confianza (IC) al 95%

RM: Razón de momios entre eutrofia e hipertrofia, en paréntesis IC al 95%

RM: Razón de momios entre peso normal y bajo peso, en paréntesis IC al 95%

RM: Razón de momios entre peso normal y macrosomía, en paréntesis IC al 95%

* RM estadísticamente significativa

Cuadro 5. Tabla de contingencia entre bajo peso e hipotrofia

<i>Bajo peso^a</i>		<i>Hipotrofia^b</i>		<i>Total</i>
		<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>	
Positiva	Frecuencia	44	37	81
	Porcentaje	91.67	13.81	25.63
Negativa	Frecuencia	4	231	235
	Porcentaje	8.33	86.19	74.37
Total	Frecuencia	48	268	316
	Porcentaje	100.00	100.00	100.00

^a BPN: Bajo peso al nacimiento, < 2500 g^b Hipotrofia: peso para edad gestacional < p₁₀**Cuadro 6.** Tabla de contingencia entre macrosomía e hipertrofia

<i>Macrosomía</i>		<i>Hipertrofia^b</i>		<i>Total</i>
		<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>	
Positiva	Frecuencia	24	0	24
	Porcentaje	53.33	7.59	
Negativa	Frecuencia	21	271	292
	Porcentaje	46.67	100.00	92.41
Total	Frecuencia	45	271	316
	Porcentaje	100.00	100.00	100.00

^a Macrosomía: > 4000 g^b Hipertrofia: peso para edad gestacional > p₉₀**COMENTARIO**

Se sabe que ciertas enfermedades maternas pueden afectar el peso del recién nacido. Por ende, se requiere un criterio que defina adecuadamente el grado de su alteración. En el presente estudio se calcularon los riesgos de incidencia de bajo peso al nacer y la hipotrofia. Los de macrosomía e hipertrofia se determinaron de acuerdo con los diversos antecedentes maternos, como el de hipertensión arterial y el de diabetes mellitus.

Al igual que lo señalado en la bibliografía,⁵ el antecedente materno de hipertensión arterial representó un riesgo estadísticamente significativo de bajo peso, el cual se desvaneció cuando se sustituyó por el de hipotrofia. El ajuste del peso por edad gestacional (criterio de trofismo) sugirió que el riesgo de alteraciones en el peso al nacer puede atribuirse a la prematuridad y no la deficiencia de crecimiento intrauterino.

De manera similar a otros hallazgos,² en los resultados del presente estudio se observó que el antecedente materno de diabetes mellitus se relacionó de manera significativa con el riesgo de macrosomía, el cual también desapareció con el criterio de hipertrofia.

En un estudio realizado en mujeres canadienses con trastornos en la tensión arterial, Xiong y colaboradores⁵ encontraron que los riesgos de bajo peso al nacer eran superiores a los de hipertrofia, independientemente de la gravedad del trastorno.⁵ Con respecto al antecedente materno de diabetes mellitus, no se encontraron estudios que reportaran riesgos de hipertrofia. En un estudio realizado en diabéticas del sur de Asia y norte de África que inmigraron a Noruega, sólo se reportó riesgo de macrosomía, similar al encontrado en este estudio.² En el futuro será necesario descartar la sobreestimación de este riesgo.

Al evaluar la validez de los criterios de bajo peso y macrosomía, se encontró que el diagnóstico del peso al

nacer puede ser inadecuado. En los resultados encontrados se observó que del total de los niños evaluados (316), 81 se catalogaron con bajo peso al nacer y 37 no tuvieron hipotrofia. Al considerar la edad gestacional, sólo 44 casos manifestaron déficit en su peso. Veinticuatro niños tuvieron nacimiento macrosómico, 45 hipertrofia y 21 no se identificaron con dichos padecimientos. Con estos hallazgos se puede decir que el criterio de bajo peso sobreestima al de hipotrofia, mientras que el de macrosomía subestima al de hipertrofia. Con el fin de asignar el diagnóstico del peso al nacer, se propone la aplicación del criterio de trofismo ajustado por edad gestacional. A partir de éste se podrá clasificar el grado de crecimiento del recién nacido y, a su vez, establecer riesgos futuros.

En la actualidad, se tienen pruebas de correlaciones entre ciertos diagnósticos de peso al nacer y de enfermedades como hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad.^{11,12,13} Con base en los resultados aquí referidos, se puede decir que la certidumbre de dichas correlaciones depende de la asignación correcta del diagnóstico de peso al nacer. Para calcular los riesgos de padecer ciertas enfermedades en la vida futura, algunos investigadores utilizan como determinantes los criterios de bajo peso y macrosomía; otros emplean el de trofismo. En estudios que se llevaron a cabo en el Reino Unido, Barker y colaboradores¹¹ realizaron el ajuste del peso para la edad gestacional y señalaron que los niños con retardo en el crecimiento intrauterino, también conocido como hipotrofia, tienen mayor riesgo de resultar con hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares en la vida adulta.¹¹ Otros investigadores¹² que estudiaron a los indios pima emplearon los valores crudos de peso al nacer para establecer medidas de relación con la diabetes mellitus. Señalaron que las deficiencias y excesos en el peso al nacer, sin ajuste por edad gestacional, pueden explicar la susceptibilidad de padecer diabetes mellitus tipo 2 en la vida adulta.¹² Otros hallazgos, obtenidos a partir de un estudio realizado en Dinamarca, demostraron que el incremento en el peso al nacer eleva el riesgo de padecer obesidad en la vida adulta.¹³ Como se puede observar, los criterios para establecer un diagnóstico de peso al nacer son heterogéneos. Por ende, es importante proponer el uso de uno solo que permita calcular los riesgos de resultar con enfermedades en la vida futura.

De acuerdo con lo encontrado en el presente estudio, el criterio más útil para estos fines es el de trofismo.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio señalan que los criterios de bajo peso al nacer y macrosomía sobre y subestiman a los de hipo e hipertrofia, respectivamente. Se logró establecer la inconveniencia del empleo de dichos criterios para identificar el grado de crecimiento fetal. Se postula el criterio de trofismo ajustado por edad gestacional para establecer el diagnóstico de peso al nacer. A partir del cálculo de riesgos de cuatro criterios (bajo peso, macrosomía, hipo e hipertrofia), de acuerdo con diversos antecedentes maternos patológicos, se encontró que los antecedentes maternos de hipertensión arterial, de diabetes mellitus, de bajo peso y macrosomía están sobreestimados, en relación con los de hipo e hipertrofia.

Una de las aplicaciones prácticas de estos hallazgos consiste en proponer la utilización homogénea y sistemática del criterio de trofismo, tanto en la práctica clínica como en estudios de investigación, cuyos objetivos sean la estimación de riesgos. Con el fin de explicar el riesgo de alteraciones en el peso al nacer de niños con antecedentes maternos de hipertensión arterial o de diabetes mellitus, se recomienda la elaboración de curvas ROC que permitan identificar el punto o el valor percentilar de peso al nacer, ajustado por edad gestacional y relacionado con su manifestación. Asimismo, se propone evaluar la concordancia entre la edad gestacional definida por Capurro y la fecha última de menstruación, así como elaborar tablas de crecimiento de peso por edad gestacional definida por Capurro, con el fin de obtener diagnósticos de peso al nacer más confiables.

Debido a que los datos de este estudio se obtuvieron a partir de expedientes clínicos, será necesario realizar un estudio donde la fuente de información sea primaria, esto permitirá confirmar los resultados aquí observados.

Agradecimientos

Este trabajo es una parte de la tesis de maestría en ciencias de Vanessa Mota Sanhua. Se contó con el apoyo de la Facultad de Medicina de la UNAM para su financiamiento parcial y con el beneficio de la beca del CONACYT.

REFERENCIAS

1. Deodhar J, Jarad R. Study of the prevalence of and high risk factors for fetal malnutrition in the term newborns. *Ann Trop Paediatr* 1999;19:273.
2. Vangen S, Stoltenberg C, Holan S, et al. Outcome of pregnancy immigrant women with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(2): 327-32.
3. Bergsjö P, Villar J. Scientific basis for the content of routine antenatal care: II. Power to eliminate or alleviate adverse newborn outcomes; some special conditions and examinations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(1):15-25.
4. Stratton P, Tuomala R, Abboud R, et al. Obstetric and newborn outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: a report of the women and infant transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20(2):179-86.
5. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, et al. Impact of pregnancy induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:207-13.
6. Villanueva LA, Pedernera E, García LE. Bases fisiopatológicas de la preeclampsia: una hipótesis. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:246-52.
7. Arias F. Crecimiento intrauterino retardado. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. 2ª ed. Barcelona: Mosby-Doyma Libros, 1995;p:308.
8. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana, 2004. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993. Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/007ssa23.html>. Acceso 7 de junio del 2004.
9. American College of Obstetricians and Gynecologist. Fetal Macrosomia. Practice Bulletin No. 22, 2000. Disponible en: http://www.medic.com/medlib/article_detailb.cfm?article_ID=ZZZI2JGMUJC&sub_cat=4. Acceso 7 de junio del 2004.
10. Lubchenco L, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *J Pediatr* 1963;32:793-800.
11. Barker DJP. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40(4):853-63.
12. Dabelea D, Pettit D, Hanson R, et al. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care* 1999;22(6):944-50.
13. Sorensen H, Sabroe S, Rothman K, Gillman M, Fischer P, Sorensen T. Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BMJ* 1997;315(7116):1137.

A partir del tercer mes, las vellosidades tienden a disminuir sobre toda la porción del huevo cubierta por la caduca refleja y ella misma también se adelgaza. En cambio, las vellosidades que se encuentran en la caduca interútero-placentaria presentan, al contrario, una actividad muy notable; doblando y triplicando su número y su volumen, llegan a constituir la placenta.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:15.

Hipocalciuria durante el embarazo como factor de riesgo de preeclampsia

Benigno Linares Segovia,* Itzel Tlatilpa Vega,** Enrique Cervantes Villarreal,*** Norma Amador Licona****

RESUMEN

Antecedentes: aunque la preeclampsia se ha estudiado ampliamente, aún se desconoce su origen. Sin embargo, existen diversos factores que tratan de explicar la causa de la enfermedad, entre éstos se encuentran: el aspecto genético, de placentación, inmunológico, de daño endotelial, cambios hormonales, autoinmunológicos, déficit de ácidos grasos esenciales y la teoría de la alteración de iones.

Objetivo: evaluar si la hipocalciuria es un factor relacionado con el desencadenamiento de preeclampsia o hipertensión transitoria durante el embarazo.

Material y método: estudio clínico y prospectivo de cohortes. Se realizaron determinaciones de calcio sérico en ayunas y de calcio en orina de 24 horas, en 63 mujeres con embarazo de 32 a 36 semanas de gestación. El muestreo fue de casos consecutivos.

Resultados: veinticuatro pacientes tuvieron hipocalciuria (grupo I) y 39 normocalciuria (grupo II). Las concentraciones séricas de calcio fueron de 8.05 ± 0.22 y de 8.22 ± 0.36 mg/L para el grupo I y II ($t=1.25$, $p=0.21$). De las 24 pacientes con hipocalciuria, 5 (20.83%) resultaron con preeclampsia, comparadas con 2 (5.12%) de las 39 con normocalciuria (RR= 4.06; 95% CI 3.29, 7.20). No se observó correlación entre la preeclampsia y los antecedentes de nuliparidad, tabaquismo, preeclampsia en embarazo previo, obesidad materna ni diabetes mellitus. Al considerar la hipocalciuria como prueba pronóstica, se obtuvo una sensibilidad de 0.71 y especificidad de 0.66. La exactitud de la prueba fue de 0.66.

Conclusiones: la hipocalciuria podría considerarse factor de riesgo para el desencadenamiento de preeclampsia e hipertensión transitoria durante el embarazo.

Palabras clave: excreción urinaria de calcio, calcio sérico, hipocalciuria, preeclampsia.

ABSTRACT

Background: Although preeclampsia has been studied thoroughly, its origin is still unknown. However, there are various factors that strive to explain its cause. Some of them are: the genetic, placenta and immunological aspects, endothelial damage, hormonal and autoimmunological alterations, deficit of essential fatty acids, and the ion disorder theory.

Objective: To evaluate if hypocalciuria is a factor related to the development of preeclampsia or transitory hypertension during pregnancy.

Material and method: A cohort study of 63 women was performed. Serum calcium levels and calcium in 24 hours urine collection were assessed in women with 32 to 36 weeks of pregnancy. Patients were selected by sampling of consecutive cases.

Results: Twenty-four patients had hypocalciuria (group I) and 39 normocalciuria (group II). Calcium serum levels were of 8.05 ± 0.22 mg/dL and of 8.22 ± 0.36 for group I and II, respectively ($t=1.25$, $p=0.21$). Of the 24 patients with hypocalciuria, 5 (20.83%) had preeclampsia compared to 2 (5.12%) of the 39 with normocalciuria (RR= 4.06; 95% CI 3.29, 7.20). We did not find correlation between preeclampsia and the risk factors. When considering hypocalciuria as a prognosis test, we obtained 0.71 of sensitivity and 0.66 of specificity; the exactitude of the test was of 0.66.

Conclusions: Hypocalciuria could be considered as a risk factor for the development of preeclampsia and transitory hypertension during pregnancy.

Key words: Urinary excretion of calcium, serum calcium, hypocalciuria, preeclampsia.

SOMMAIRE

Antécédents : même si la prééclampsie a été étudiée amplement, son origine reste toujours inconnue. Toutefois, il y a divers facteurs qui essaient d'expliquer la cause de la maladie, parmi ceux on compte : l'aspect génétique, de placentation, immunologique, de dommage endothélial, des changements hormonaux, auto immunologiques, déficit d'acides gras essentiels et la théorie d'altération d'ions.

Objectif : savoir si pendant la grossesse l'hypocalciurie est un facteur associé au déclenchement de prééclampsie ou hypertension transitoire dans la grossesse.

Matériel et méthode : étude clinique et prospective de cohortes. Des déterminations de calcium sérique à jeûne et de calcium en urine



de 24 horas ont été réalisées sur 63 femmes avec grossesse de 32 à 36 semaines de gestation. L'échantillonnage á été de cas consécutifs.

Résultats : vingt-quatre patientes ont eu hypocalciurie (groupe I) et 39 normocalciurie (groupe II). Les concentrations sériques de calcium ont été de 8.05 ± 0.22 et de 8.22 ± 0.36 mg/L pour le groupe I et II ($t=1.25$, $p=0.21$). Des 24 patientes avec hypocalciurie, cinq (20.83%) ont résulté avec préclampsie, comparées avec deux (5.12%) des 39 avec normocalciurie ($RR=4.06$; 95% CI 3.29, 7.20). On n'a pas observé de corrélation entre préclampsie et les antécédents de nulliparité, tabagisme, préclampsie dans une grossesse antérieure, obésité maternelle ni diabète mellite. Au moment de considérer l'hypocalciurie comme test pronostique, on a obtenu une sensibilité de 0.71 et une spécificité de 0.66. L'exactitude du test a été de 0.66.

Conclusions : l'hypocalciurie pourrait se considérer comme facteur de risque pour le déchaînement de préclampsie et hypertension transitoire pendant la grossesse.

Mots clés : excrétion urinaire de calcium, calcium sérique, hypocalciurie, préclampsie.

La hipertensión inducida por el embarazo es causa importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Al parecer, uno de sus componentes, la preeclampsia, complica cerca del 6 y 8% de todos los embarazos.^{1,2} Ésta aparece después de la semana 20 de la gestación y se distingue por aumento en la tensión arterial, proteinuria y edema. Aunque la preeclampsia se ha estudiado ampliamente, aún se desconoce su origen. Sin embargo, existen diversos factores que tratan de explicar la causa de la enfermedad, entre éstos: el aspecto genético, de placentación, inmunológico, de daño endotelial, cambios hormonales, autoinmunidad, déficit de ácidos grasos esenciales y la teoría de la alteración de iones.

En apoyo a esta última, los estudios realizados en la población mexicana demostraron que durante la preeclampsia disminuye la excreción renal de iones, como el ácido úrico, sodio y potasio.³

Durante el embarazo normal, el metabolismo del calcio se modifica, sobre todo para compensar el flujo activo transplacentario de este ion al feto. El equilibrio del calcio es afectado por la dilución que produce en este elemento la expansión del volumen de líquido extracelular, así como la hipercalcemia fisiológica que resulta del incremento de la tasa de filtración

glomerular durante el embarazo. El calcio participa de forma importante en múltiples funciones biológicas, como: contracción muscular, excitabilidad neuromuscular, permeabilidad de las membranas celulares, coagulación, etc. En la actualidad, se plantea la interacción de este oligoelemento en la fisiopatología de la hipertensión esencial y de la hipertensión inducida por la gestación.⁴

La concentración de calcio intracelular es una determinante importante del tono, contractilidad y reactividad vascular. Se ha visto que el calcio intraplacuario aumenta en la segunda mitad del embarazo y es más evidente en pacientes con preeclampsia. Esto podría favorecer la activación, agregación y formación de microtrombos, así como el consumo de fibrinógeno y el estado de coagulación intravascular diseminada que se encuentra en la forma severa de la preeclampsia.⁴

En un estudio, Balestena y colaboradores reportaron disminución del calcio sérico en pacientes con preeclampsia, con sensibilidad y especificidad del 67 y 94%, respectivamente, para la prueba.⁴ Por su parte, Suárez y su equipo señalaron a la hipocalciuria como un factor de riesgo para el desencadenamiento de preeclampsia en mujeres con embarazo de 17 a 20 semanas,⁵ resultados equiparables a los de Chung-Hua.⁶

Asimismo, se demostró que durante el embarazo la administración de calcio disminuye el riesgo de preeclampsia en las mujeres con deficiente consumo del mineral.^{7,8}

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar si la hipocalciuria es un factor relacionado con el desencadenamiento de preeclampsia o hipertensión transitoria durante el embarazo.

* Comité de investigación.

** Médico residente de ginecología y obstetricia.

** Unidad de investigación.

*** Departamento de ginecología y obstetricia. Hospital Regional de Petróleos Mexicanos, PEMEX, Salamanca. Guanajuato.

**** Unidad de investigación en epidemiología clínica, IMSS, delegación Guanajuato.

Recibido: septiembre, 2004. Aceptado: octubre, 2004.

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

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo de cohorte en 63 mujeres con embarazo de 32 a 36 semanas de gestación, derechohabientes del Hospital Regional de Petróleos Mexicanos Dr. Alejandro Castanedo Kimball en Salamanca, Guanajuato. Por muestreo de casos consecutivos, se seleccionaron las que acudieron a control prenatal a la unidad hospitalaria. Se calculó un tamaño de muestra de 28 pacientes por grupo (con hipocalciuria y normocalciuria), con base en la fórmula para estimar proporciones (en un estudio previo fueron de 20 hasta 50%). Se consideró una confiabilidad del 95%, error alfa de 0.05 de una cola y potencial del 80%.

El protocolo lo aprobó el Comité de Investigación del Hospital Regional de PEMEX. A las pacientes incluidas se les informó de la naturaleza del estudio y firmaron su consentimiento.

La cifra de calcio urinario ≤ 160 mg en orina de 24 horas se consideró como hipocalciuria. La tensión arterial igual o mayor de 140/90 mmHg y menor de 160/110 mmHg, acompañada de edema y proteinuria en orina de 24 horas, se reportó como preeclampsia. La hipertensión transitoria en el embarazo se definió por tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg sin edema ni proteinuria. De acuerdo con los resultados de laboratorio, las pacientes se distribuyeron en dos grupos: el grupo I, formado por las que tenían hipocalciuria y el grupo II, normocalciuria. En ambos

grupos se estudiaron otros factores de riesgo, como nuliparidad, edad, tabaquismo, preeclampsia en embarazo previo, obesidad, hipertensión, enfermedad renal y diabetes mellitus.

Las mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión se citaron para realizarse estudios de laboratorio. Se recolectó una muestra de orina de 24 horas. Se determinó el calcio sérico para establecer el calcio urinario y en ayuno.

Pruebas de laboratorio

Los electrólitos se evaluaron mediante la técnica de ion selectivo en autoanizador *ALCYON 300/3001* (Laboratorios Abbot) en el laboratorio del Hospital Regional de PEMEX (cv. intra e interensayo de 7.55 y 1.9%, respectivamente).

Análisis estadístico

Los resultados que correspondieron a las variables cuantitativas se reportaron como medias $\pm$ desviación estándar, y como frecuencias absolutas y relativas si eran cualitativas. La comparación entre grupos se efectuó mediante la prueba de la *t* de Student no pareada y χ^2 , según el tipo de variable. Se determinó el riesgo relativo para hipocalciuria en relación con la preeclampsia o hipertensión transitoria como variables de desenlace. El análisis de regresión múltiple se estableció con la preeclampsia como variable dependiente. La

Cuadro 1. Comparación de variables entre grupos

Variable	Grupo I		Grupo II		χ^2	p
	Sí	No	Sí	No		
Nuliparidad	7	17	13	26	119	NS
Edad (<20 o >35 años)	5	19	8	31	0.009	NS
Tabaquismo	0	24	1	38	0.625	NS
Obesidad	1	23	3	36	0.31	NS
Preeclampsia previa	0	24	1	38	0.625	NS
Antecedente de enfermedad renal	0	24	0	39	0.625	NS
Antecedente de hipertensión arterial	0	24	0	39	0.625	NS
Antecedente de diabetes mellitus	0	24	1	38	0.625	NS
	Grupo I		Grupo II		t	p
Edad (años)	28.5 ± 6.4		27.8 ± 5.3		0.49	NS
Calcio sérico (mg/dL)	8.1 ± 0.3		8.2 ± 0.3		0.57	NS
Calcio urinario (mg/L)	127.2 ± 32.5		256.1 ± 82.7		7.27	<0.0001

nuliparidad, la edad, tabaquismo, preeclampsia en embarazo previo, obesidad, hipertensión, enfermedad renal y diabetes mellitus como susceptibles de regresión. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 65 mujeres con embarazo de 32 a 36 semanas de gestación, de las cuales se eliminaron dos debido a que no contaban con los datos para su seguimiento y a que el embarazo se atendió fuera de la institución donde se realizó el estudio. De las 63 mujeres que permanecieron en el estudio, 24 (38.1%) tuvieron hipocalciuria. En 39 (61.9%), las cifras de calcio urinario se reportaron normales.

No se encontró diferencia significativa en la edad cronológica de las pacientes, edad gestacional a la que se realizaron las determinaciones de calcio y en los antecedentes personales patológicos (cuadro 1).

Sin identificación de diferencia significativa entre las concentraciones séricas de calcio en ambos grupos. De las 24 pacientes con hipocalciuria, 5 (20.83%) resultaron con preeclampsia y 2 (5.12%) con normocalciuria. El RR de 4.06 se obtuvo con IC al 95% de 3.29-7.20 (cuadro 2).

Cuadro 2. Riesgo relativo de preeclampsia al padecer hipocalciuria

<i>Hipocalciuria</i>	<i>Preeclampsia e hipertensión transitoria</i>		<i>Total</i>
	Presente	Ausente	
Presente	5	19	24
Ausente	2	37	39
Total	7	56	63

Riesgo relativo (RR): 4.063; error estándar (SE): 0.005; límites de confianza al 95%: 3.29, 7.20.

No se encontraron otras variables relacionadas con la preeclampsia en el análisis de regresión múltiple (cuadro 3).

Al considerar la hipocalciuria como prueba de predicción, se obtuvo sensibilidad de 0.71 y especificidad de 0.66, con valor predictivo positivo de 0.20 y negativo de 0.94. La exactitud de la prueba fue de 0.66.

Cuadro 3. Correlación simple con la variable preeclampsia como variable dependiente y factores de riesgo como regresores

<i>Variable</i>	<i>R</i>	<i>Valor p</i>
Nuliparidad	0.32	0.31
Edad	0.61	0.66
Tabaquismo	0	0.97
Preeclampsia en embarazo previo	0	0.96
Obesidad	2.94	0.38
Diabetes mellitus	0.000	0.97

DISCUSIÓN

La prevalencia de la hipocalciuria y la incidencia de preeclampsia e hipertensión arterial transitoria durante el embarazo fueron similares a las encontradas por Balestena y colaboradores.⁴

El estudio muestra que la hipocalciuria es un factor de riesgo para desencadenar preeclampsia. De acuerdo con nuestros resultados, una paciente con hipocalciuria tiene 4.06 veces más riesgo de padecer preeclampsia o hipertensión arterial transitoria durante el embarazo. No se encontró relación entre los valores de calcio sérico y los de calcio urinario; tampoco entre las concentraciones séricas de calcio y el riesgo de preeclampsia o hipertensión transitoria en el embarazo. Esto significa que el calcio sérico no es una expresión del metabolismo renal del calcio y que finalmente este último determina el riesgo; esto podría explicarse por el efecto de los mecanismos compensadores del metabolismo del calcio. La hipocalcemia estimula directamente la glándula paratiroides al liberar la paratohormona (PTH), que actúa directamente en los huesos y favorece su resorción. De esta forma, grandes cantidades de calcio llegan al espacio extracelular. La PTH también afecta la acción de la vitamina D, la cual, a su vez, incrementa la reabsorción intestinal de calcio. Ambos mecanismos contribuyen para que la concentración plasmática de este ion vuelva a la normalidad.⁸

El uso de la hipocalciuria como prueba pronóstica, al usar como punto de corte el referido por la mayoría de los autores (160 mg en orina de 24 horas), no muestra el mismo comportamiento que en los estudios mencionados, ya que su especificidad y valor predictivo positivo fueron bajos. Esto puede explicarse debido a que nuestro estudio no es un diseño de prueba

diagnóstica donde la sensibilidad y especificidad esperadas hubiesen requerido un diferente cálculo del tamaño de la muestra.

En el presente estudio no se encontró correlación significativa entre la preeclampsia y algunos de los factores de riesgo mencionados en estudios realizados en la población mexicana, tal vez por el tamaño de la muestra.^{9, 10}

CONCLUSIONES

La hipocalciuria podría considerarse un factor de riesgo para el desencadenamiento de preeclampsia e hipertensión transitoria durante el embarazo.

REFERENCIAS

1. Zeeman GG, Dekker GA. Hipertensión durante el embarazo. *Clin Obstet Gynecol* 1992;2:328-39.
2. Robert JM, Redman WG. Preeclampsia: more than pregnancy-induced-hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-50.
3. Martínez AE, González OM, Grover PF. Excreción de ácido úrico, sodio y potasio en la paciente con preeclampsia y su comportamiento ante un estado agudo de hiperglucemia-hiperinsulinemia. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:590-4.
4. Balestena J, Pereda S. El calcio en los estados hipertensivos del embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2000;26:41-47.
5. Suarez V, Miyahira J, Guinn D, Fisher S, Tomich P, Trelles J. Calciuria in symptom-free primigravid women remote from term: is the response to an oral calcium challenge predictable. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:245-56.
6. Hu X, Ye R, Yang Z. The clinical study on urinary albumin and calcium output in 24 hours to serve as early markers for pregnancy induced hypertension. *Chinese J Obstetrics Gynecology* 1999;334:709-11.
7. Villar J, Belizán J. Some nutrient, different hypotheses; disparities in trials of calcium supplementation during pregnancy. *Clin Nutr* 2000;71:1375-9.
8. Power M, Heaney R, Kalkwarf H. The role of calcium in health and disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:13-14.
9. Duran N, Couch NJ. Epidemiología de la preeclampsia-eclampsia en el Hospital General O'haran. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:571-77.
10. Romero AJ, Lara GA, Izquierdo PC. Manejo conservador en preeclampsia severa. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:51-54.

La expulsión de los anexos se produce por la influencia de la fuerza desarrollada por la contracción uterina; esta contracción es dolorosa; conserva caracteres generales, tales como ritmo, duración, espacio, análogos a las contracciones del parto; el útero conserva sus cualidades o sus defectos durante este período. Las variaciones individuales son considerables, y en cada parto, en la misma mujer, pueden observarse variaciones en el curso del alumbramiento.

Desde el punto de vista clínico, el alumbramiento se divide en tres períodos:

- a° Período de reposo fisiológico;
- 2° Período de contracciones dolorosas;
- 3° Período de dolores expulsivos.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941; p:261.

Evaluación de la eficacia de la combinación de ketoconazol/clindamicina comparada con metronidazol/nistatina en vaginitis candidiásica y vaginosis bacteriana

Enrique Gómez Bravo Topete*, Miguel Garibay Valencia**

RESUMEN

Antecedentes: el término vaginitis se refiere a la inflamación de la mucosa vaginal, la cual produce gran variedad de síntomas, que incluyen: escurrimiento genital abundante, de diferente coloración, de olor fétido, prurito, irritación, ardor, dispareunia, manchado de la ropa interior y frecuentemente se relaciona con ardor al orinar.

Objetivo: comparar la eficacia de ketoconazol/clindamicina contra nistatina/metronidazol, ambas por vía vaginal, para el tratamiento de la vaginitis.

Material y métodos: se comparó la eficacia de la combinación de ketoconazol/clindamicina contra metronidazol/nistatina por vía vaginal en el tratamiento de la vaginitis por *Candida albicans*, vaginosis bacteriana y vaginosis mixtas. En un estudio longitudinal, prospectivo y doble ciego se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico de vaginitis candidiásica y vaginosis bacteriana. La duración del tratamiento fue de seis días y se utilizó ketoconazol/clindamicina en tabletas vaginales y metronidazol/nistatina en óvulos. Se les revisó al ingreso (basal) y al séptimo día.

Resultados: el resultado global muestra que ketoconazol/clindamicina es superior a metronidazol/nistatina en el tratamiento de la vaginitis y vaginosis. Se cultivó *C. albicans* en 23 pacientes, 12 en el grupo de ketoconazol/clindamicina y 11 en el grupo de metronidazol/nistatina. Al finalizar el estudio, el cultivo fue negativo en 66.7% del grupo ketoconazol/clindamicina y en 54.5% del grupo metronidazol/nistatina. Dieciocho casos tuvieron vaginitis mixta, 13 en el grupo ketoconazol/clindamicina y 5 en el metronidazol/nistatina. Al final del estudio, el cultivo fue negativo en 83.3% del grupo ketoconazol/clindamicina y en todos los casos del grupo metronidazol/nistatina. Se aislaron anaerobios en 21 pacientes, 9 en el grupo ketoconazol/clindamicina y 12 en el otro. Al final del tratamiento, el cultivo fue negativo en 77% del grupo ketoconazol/clindamicina y en 66% del grupo metronidazol/nistatina. No se reportaron reacciones adversas en ninguno de los grupos.

Conclusiones: el tratamiento con ketoconazol/clindamicina para la vaginitis y vaginosis es similar al de la combinación metronidazol/nistatina. Desde el punto de vista microbiológico y clínico, el tratamiento fue bien tolerado, puesto que no se encontraron reacciones adversas durante su curso.

Palabras clave: vaginitis, vaginosis, ketoconazol, clindamicina.

ABSTRACT

Background: Term vaginitis refers to vaginal mucosa's inflammation, which produces a great variety of symptoms, including: abundant genital draining, of different color, fetid odor, pruritus, irritation, heat, dyspareunia, underwear spotting and frequently it is related to heat when urinating.

Objective: To compare the ketoconazole/clindamycin vs metronidazole/nistatine efficacy for the treatment of vaginitis.

Material and methods: Efficacy of the ketoconazole/clindamycin vs metronidazole/nistatine combination to treat *Candida* vaginitis and bacterial vaginosis by vaginal route was compared. Patients with diagnosis of vaginitis and bacterial vaginosis were included in a longitudinal, prospective, double-blind study. Patients were treated with ketoconazole/clindamycin vaginal tablets or metronidazole/nistatine ovules for 6 days. Patients were evaluated at baseline and at day 7.

Results: The global result showed that ketoconazole/clindamycin is superior to metronidazole/nistatine in the treatment of vaginitis/vaginosis. *C. albicans* was isolated in 23 patients, 12 in the ketoconazole/clindamycin group and 11 in the metronidazole/nistatine group. At the end of the study, cultures were negative in 66.7% of ketoconazole/clindamycin group and in 54.5% of metronidazole/nistatine group. Eighteen cases presented mixed vaginitis, 13 in ketoconazole/clindamycin group and 5 in metronidazole/nistatine. At the end of the study, culture was negative in ketoconazole/clindamycin (83.3%) group and in all metronidazole/nistatine cases. Anaerobes were isolated in 21 patients, 9 in ketoconazole/clindamycin group and 12 in metronidazole/nistatine. At the end of the treatment, cultures were negative in 77% of ketoconazole/clindamycin group and in 66% of metronidazole/nistatine group; adverse reactions were not reported.

Conclusion: Treatment with ketoconazole/clindamycin for vaginitis/vaginosis is similar to that of metronidazole/nistatine. Microbiologically and clinically, treatment was well tolerated since there were not adverse reactions during the course of it.

Key words: vaginitis, vaginosis, ketoconazole, clindamycin.

SOMMAIRE

Antécédents : le terme vaginite fait référence à l'inflammation de la muqueuse vaginale, laquelle produit une grande variété de symptômes, qui comprennent : écoulement génital abondant, de coloration différente, d'odeur fétide, prurit, irritation, ardeur, dyspareunie, souillure des linges de corps et on la relie fréquemment avec ardeur au moment d'uriner.

Objectif : comparer la relation de kétoconazole/clindamycine contre l'administration de nystatine/métronidazole, toutes les deux par voie vaginale pour le traitement de ces maladies cliniques.

Matériel et méthodes : on a comparé l'efficacité de la combinaison de kétoconazole/clindamycine contre métronidazole/nystatine par voie vaginale dans le traitement de la vaginite par *Candida albicans*, vaginose bactérienne et vaginoses mixtes. Dans une étude longitudinale, prospective et en double aveugle on a inclut 70 femmes avec un diagnostic de vaginite candidosique ou vaginose bactérienne. La durée du traitement a été de six jours et on a utilisé kétoconazole/clindamycine en comprimés vaginaux ou métronidazole/nystatine en ovules. On les a révisées au moment de l'entrée (basale) et au septième jour.

Résultats : on a cultivé *C. albicans* chez 23 patientes, 12 dans le groupe kétoconazole/clindamycine et 11 dans le groupe métronidazole/nystatine ; au moment de terminer l'étude la culture a été négative en 66.7% du groupe kétoconazole/clindamycine et en 54.5% du groupe métronidazole/nystatine. En 18 cas il y a eu vaginite mixte, 13 dans le groupe kétoconazole/clindamycine et 5 dans le métronidazole/nystatine ; à la fin de l'étude la culture a été négative en 83.3% des patientes avec kétoconazole/clindamycine et dans tous les cas du groupe métronidazole/nystatine. On a isolé des anaérobies chez 21 patientes, 9 dans le groupe kétoconazole/clindamycine et 12 dans le métronidazole/nystatine ; à la fin du traitement la culture a été négative en 77% des cas du groupe kétoconazole/clindamycine et en 66% du groupe métronidazole/nystatine. On n'a pas reporté des réactions adverses pour aucun groupe.

Conclusions : du point de vue microbiologique et clinique, le traitement pour la vaginite ou vaginose avec kétoconazole/clindamycine est pareil à la thérapeutique avec métronidazole/nystatine. Le traitement a été bien toléré, du fait qu'on n'a pas trouvé des réactions adverses pendant son cours. Le résultat global montre que kétoconazole/clindamycine est supérieur à métronidazole/nystatine pour le traitement de la vaginite ou vaginose.

Mots clés : vaginite, vaginose, kétoconazole, clindamycine.

El término vaginitis se refiere a la inflamación de la mucosa vaginal, la cual produce una gran variedad de síntomas como: escurrimiento genital abundante de diferente coloración (verde, amarillento, grisáceo, blanquecino, etc.), de olor fétido, prurito, irritación, ardor, dispareunia, manchado de la ropa interior y, con frecuencia, ardor al orinar (disuria). Existen muchas causas potenciales de infección vaginal; las de origen bacteriano, micótico o mixto representan la mayor parte de los casos. Además, existen vaginitis por tricomonas y virus.

La vaginosis bacteriana es la forma más común y ocurre entre 35 y 50% de los casos; la vaginitis por *Candida* ocupa el segundo lugar con 20 y 40%, y con menor frecuencia la tricomoniasis, que ocurre en 10 a 30% de todos los casos. Asimismo, coexisten las infecciones mixtas. En una revisión de 1,000 pacientes consecutivas, Gardner y Duker encontraron más de

un microorganismo patógeno en 23.3% de las pacientes con vaginosis bacteriana y 17.7% con candidiasis.^{1,2,3}

La vaginosis bacteriana es una infección vaginal que ahora se reconoce como un factor de riesgo con serias complicaciones pélvicas y obstétricas. Incluye rotura prematura de membranas, corioamnionitis y pérdida fetal, endometritis posparto e infección de las vías urinarias.^{2,3,4} Se relaciona con actividad sexual, principalmente con múltiples parejas, tricomoniasis previa, uso de dispositivos intrauterinos y tampones. Sin embargo, también se diagnostica en 29% de mujeres que no han tenido relaciones sexuales.^{1,2,3}

Gardnerella vaginalis es un bacilo aerobio facultativo, el cual se obtiene en 95% de las pacientes con vaginosis bacteriana y en 40 a 68% de las mujeres asintomáticas.⁵

Recientemente se describió *Mobiluncus* spp en 50% de las pacientes con vaginosis bacteriana. Éstas son bacterias anaerobias, pequeñas, móviles, con una gran cantidad de flagelos.⁶ Dicha bacteria no forma parte de la flora normal de la vagina.

Candida albicans es un microorganismo comensal que se encuentra en la mayoría de las pacientes, y llega a ser un patógeno oportunista cuando existe pérdida en el balance del ecosistema. Por lo general, el crecimiento del hongo está limitado por un metabolismo competitivo y producción de factores inhibidores

* Hospital de Ginecología y Obstetricia DIFEM.

** American Society for Microbiology.

Correspondencia: Dr. Enrique Gómez Bravo Topete. Av. Independencia Oriente núm. 1009, Col. Reforma, CP 50070, Toluca, Estado de México, México.

Recibido: agosto, 2004. Aceptado: septiembre, 2004.

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

específicos de hongos por *Lactobacillus* spp. *Candida albicans* se encuentra en 10 a 22% de las mujeres asintomáticas. Es causa del 20 al 40% de todas las vaginitis, y del 80 al 90% de las vaginitis micóticas. Existen varios factores que predisponen a la candidiasis vaginal, como embarazo, terapia antibiótica sistémica, diabetes mellitus, esteroides, anticonceptivos orales, trastornos inmunológicos, prácticas sexuales y otros.^{2,3} Con frecuencia, la candidiasis vaginal coexiste con algún otro patógeno vaginal, lo que origina infecciones mixtas.⁶

Para el diagnóstico de la vaginosis se utilizaron los criterios de Amsel y colaboradores:^{5,7,8,9} a) secreción homogénea, no inflamatoria, que se adhiere a las paredes vaginales; b) secreción vaginal con un pH mayor a 4.5; c) células clave, d) olor a pescado (aminas) en la secreción vaginal antes o después de agregar hidróxido de potasio (prueba del aroma). El diagnóstico de vaginosis bacteriana puede hacerse cuando existen tres de los cuatro criterios.^{7,8,9}

Se intentaron numerosos regímenes de tratamiento, los cuales incluyeron nitroimidazoles (metronidazol, tinidazol), clindamicina, ampicilina, tetraciclina y cefalosporinas. La clindamicina es activa contra la mayor parte de los microorganismos anaerobios y microaerofílicos gramnegativos y grampositivos.⁹⁻¹²

La vaginitis candidiásica se trata en forma tópica con ketoconazol, miconazol, clotrimazol o nistatina. Los azoles son más eficaces que la nistatina y alivian los síntomas en 80 a 90% de las pacientes. Los tratamientos de una sola dosis están restringidos a los episodios leves, no complicados, y es preferible emplear esquemas de tres a siete días. Asimismo, los azoles administrados por vía oral durante uno a cinco días son eficaces para el tratamiento de la vaginitis candidiásica; sin embargo, debe considerarse la posibilidad de toxicidad, en especial por la interacción medicamentosa.¹³

Administrado por vía vaginal, el fosfato de clindamicina demostró ser útil en el tratamiento de las vaginosis bacterianas por *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp y *Bacteroides* spp.^{8,10,11,14-17}

Por tratarse de una de las principales causas de consulta ginecológica y con la intención de contar con una opción más en el tratamiento de la vaginosis bacteriana, vaginitis candidiásica y vaginitis mixtas,

se propone un estudio en donde se comparan los fármacos ketoconazol/clindamicina y nistatina/metronidazol (ambos por vía vaginal) para el tratamiento de estas afecciones.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron 70 pacientes entre 18 y 60 años de edad, las cuales cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de vaginitis por *Candida albicans* y vaginosis bacteriana, confirmación por laboratorio de infección por *C. albicans* (cultivo y microscopia), *G. vaginalis* o *Mobiluncus* spp (cultivo) en el exudado vaginal. No se encontraron *Trichomonas vaginalis* u otro protozoario, ni *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e infecciones de causa viral (herpes genital, virus del papiloma humano). Las pacientes no embarazadas, sin diabetes mellitus y que aceptaron firmar la forma de aceptación y consentimiento informado participaron en un estudio longitudinal, prospectivo, doble ciego para comparar la eficacia de la combinación de ketoconazol/clindamicina (KC) contra metronidazol/nistatina (MN). Al momento de su inclusión, se les realizó un examen físico y se tomaron muestras de secreción vaginal para cultivo, a fin de confirmar alguno de los microorganismos en estudio. Se les citó siete días después para conocer el resultado del cultivo y, en caso de cumplir con los criterios de inclusión, asignarlas a un grupo de tratamiento. Se asignaron al azar y se dividieron en dos grupos de tratamiento: un grupo (35) recibió ketoconazol a razón de 400 mg + clindamicina de 100 mg y una tableta vaginal cada 24 horas durante seis días. El otro (35) recibió metronidazol a dosis de 500 mg + nistatina de 100,000 UI y un óvulo cada 24 horas durante seis días.

Los sobres sellados con el código individual de identificación para cada uno de los tratamientos se entregaron a una persona ajena al grupo de investigación. El medicamento para el estudio se almacenó en la farmacia del hospital. El médico tratante anotaba en la prescripción el número de caso y el nombre del estudio para que el farmacéutico proporcionara el medicamento a la paciente. Ni la paciente, ni el investigador o cuerpo de enfermería sabían qué tipo de tratamiento estaban recibiendo las pacientes, a fin de mantener la característica ciega del estudio.

Durante el curso del tratamiento se prohibió el uso de cualquier medicamento por vía vaginal, como los antimicóticos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol) o por vía oral, como los antiparasitarios (metronidazol, tinidazol, secnidazol). Asimismo, se solicitó abstención de relaciones sexuales.

Se observó a las pacientes en los días 0 (basal) y 7 (fin del tratamiento). En cada visita hubo evaluación por parte del médico y se llenó un cuestionario de síntomas y signos. Se obtuvieron muestras de secreción vaginal para cultivos micológicos y bacteriológicos. Para fines de evaluación del tratamiento se tomó en cuenta la respuesta clínica. Ésta indicó la desaparición de los síntomas, prurito y escurrimiento genital anormal al día siete de tratamiento; la respuesta microbiológica señaló la negativización del cultivo para los microorganismos aislados inicialmente, en el cultivo realizado al final del tratamiento (día siete). Al final del estudio, se interrogó a las pacientes para evaluar las reacciones adversas a causa del tratamiento.

Método estadístico

En el análisis de efectividad se incluyeron las pacientes que cumplieron con todas las visitas de seguimiento; en el análisis de seguridad, las que recibieron una o más dosis del medicamento.

Todas las pruebas estadísticas utilizadas fueron de dos colas. Los resultados en los que el valor de p fuera igual o menor a 0.05 tuvieron un nivel de significancia. El análisis de los resultados se realizó con el software SPSS versión 9.0; las variables continuas se evaluaron con la prueba de la t de Student y las variables categóricas con la prueba de la χ^2 al cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Se compararon los resultados de ambos grupos.

RESULTADOS

Se asignaron al azar 70 pacientes en dos grupos de tratamiento, 35 recibieron ketoconazol/clindamicina (KC) y 35 metronidazol/nistatina (MN). Ocho (11.42%) pacientes abandonaron el estudio al no regresar a evaluación al día siete (final). De estos abandonos, 1 (2.85%) fue del grupo KC y 7 (20%) del grupo MN. Quedaron 34 para evaluación en el grupo KC, y 28 en

el MN. La edad promedio fue de 33.96 ± 6.93 años para el grupo KC y de 31.56 ± 7.99 para el grupo MN.

En 23 casos hubo vaginitis por *Candida albicans*, en 18, vaginitis mixtas y en 21, vaginosis bacteriana. La distribución en los diferentes grupos de tratamiento se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Distribución en los diferentes grupos de tratamiento

	Ketoconazol/ clindamicina	Metronidazol/ nistatina
Vaginitis por <i>Candida</i>	12	11
Vaginosis bacteriana	9	12
Vaginitis mixta	13	5

Vaginitis por *Candida*

Se cultivó *Candida albicans* en la secreción vaginal de 23 pacientes; sin embargo, no se relacionó con ninguna bacteria. Doce casos pertenecieron al grupo ketoconazol/clindamicina y 11 al grupo metronidazol/nistatina. Por lo que se refiere a los síntomas, el prurito se encontró en 11/12 casos del grupo KC y en 9/11 del grupo MN; el escurrimiento genital anormal se manifestó en todas las pacientes.

Al finalizar el estudio, el cultivo para *Candida* fue negativo en 8/12 casos del grupo KC (66.7%) y en 6/11 del MN (54.5%) ($p=0.68$).

La desaparición del prurito se observó en 8/11 casos (72.72%) y en 5/9 (55.5%) ($p=0.642$) para el grupo KC y MN, respectivamente.

El escurrimiento genital anormal, aunque permaneció en la mayoría de las pacientes, cambió de aspecto.

Vaginitis mixta

Dieciocho casos tuvieron vaginitis mixta, 13 en el grupo KC y 5 en el MN. En casi todos se encontró relación de *Candida albicans* con *G. vaginalis*, *Mobiluncus* u otra bacteria anaerobia.

Los síntomas fueron prurito y escurrimiento genital anormal de mal olor, de coloración amarillenta en los 13 casos del grupo KC y en los 5 del grupo MN.

Al final del estudio se observó que en 11/13 pacientes del grupo KC (83.3%) el cultivo fue negativo para los organismos cultivados inicialmente. En el caso en que no se consideró como curación bacteriológica, se cultivó *Mobiluncus* al día siete. Los cinco casos del

grupo MN tuvieron cultivos negativos ($p = 0.500$) con la prueba exacta de Fisher. La curación del prurito se apreció en 11 / 13 casos del grupo KC y en 5 del grupo MN. Con respecto al escurrimiento genital anormal, el mal olor desapareció y las características de éste cambiaron.

Vaginosis bacteriana

En 21 pacientes se aislaron bacterias como agentes causantes de la infección vaginal, 9 en el grupo ketoconazol/clindamicina y 12 en el metronidazol/nistatina. Los gérmenes aislados se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Gérmenes aislados

Microorganismo aislado	Ketoconazol/ clindamicina	Metronidazol/ nistatina
<i>G. vaginalis</i>	3	5
<i>Mobiluncus</i> spp	3	6
Otros anaerobios	5	6

Se encontró prurito en 9/9 del grupo KC y 10/12 del MN respectivamente; el escurrimiento genital anormal se manifestó en todos los casos.

En el grupo KC la negativización del cultivo al final del tratamiento se observó en 7/9 pacientes (77%). Fue positivo en dos casos, uno con *G. vaginalis* y otro con *Mobiluncus*. En el grupo MN, 8/12 (66.6%) de los cultivos resultaron negativos en el mismo periodo de evaluación ($p = 0.470$).

El prurito desapareció en 5/9 (55.55%) pacientes del grupo KC y en 6/10 (60.0%) del MN ($p = 0.605$); el escurrimiento genital anormal cambió sus características y desapareció el mal olor.

Los resultados globales del estudio para cada grupo se resumen en el cuadro 3.

Cuadro 3. Resultados globales por grupo de tratamiento

	Ketoconazol/ clindamicina		Metronidazol/ nistatina		<i>p</i>
Cultivo negativo	26/34	76.47%	19/28	67.85%	0.638
Síntomas negativos	24/33	72.72%	16/24	66.6%	0.841

Prueba de la ji al cuadrado.

Llama la atención que la mayoría de las pacientes tuvo disuria, además de los síntomas propios de la vaginitis.

En ninguna de las pacientes se observaron episodios adversos relacionados con el tratamiento.

CONCLUSIÓN

Los resultados observados en el estudio muestran una curación microbiológica superior en el grupo que recibió ketoconazol y clindamicina (76.47%) que en el grupo de metronidazol y nistatina (67.85%). Desde el punto de vista clínico, la curación de los síntomas fue también superior para la combinación de ketoconazol/clindamicina (72.72%) que para la de metronidazol/nistatina (66.6%). Aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa hubo tendencia hacia la mejoría en el grupo que recibió ketoconazol/clindamicina; esta falta de significancia puede deberse a un efecto de tamaño de muestra. Por ende, será necesario incrementar el número de sujetos a valoración para futuros estudios.

El tratamiento por vía vaginal con ketoconazol de 400 mg y clindamicina de 100 mg, cada 24 horas durante seis días para las vaginitis candidiásica y mixta o vaginosis bacteriana, ofrece curación clínica y microbiológica estadísticamente similar a la combinación de metronidazol/nistatina. Por lo que se refiere a sus efectos adversos, no se encontraron en ninguno de los dos grupos, fueron bien tolerados por las pacientes.

REFERENCIAS

- Gardner HL, Dampier T, Dukes CD. Prevalence of vaginitis study in incidence. Am J Obstet Gynecol 1957;73(5):1080-85.
- French JL, McGregor J. Vaginosis bacteriana. En: enfermedades infecciosas en la mujer. Faro Sebastian, Soper David, editores. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002;pp:239-99.
- Escalante JM, Usandizaga JA. Infecciones genitales. En: tratado de obstetricia y ginecología. Usandizaga JA, De la Fuente P, editores. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998;pp: 217-57.
- Jones BM, Willcox LM. The susceptibility of organisms associated with bacterial vaginosis to spermicidal compounds *in vitro*. Genitourin Med 1991;67(6):475-77.
- Weaver CH, Mengel MB. Bacterial vaginosis. J Fam Pract 1988;27(2):207-15.
- Chantigian PDM. Vaginitis: a common malady. Prim Care

- 1988;15(3):517-47.
7. Karchmer AW. Enfermedades de transmisión sexual. En: Rubenstein E, Federman DD. Scientific American Inc, 1994; pp:XXI:1-20.
 8. Sobel JD. Bacterial vaginosis. Br J Clin Pract (Symp Suppl) 1990;71:65-69.
 9. Norma Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2002 para la prevención y control de las enfermedades de transmisión sexual, 2003;19-IX.
 10. American Hospital Formulary Service. Clindamycin phosphate. In: McEvoy KG. AHFS drug information: anti-infective agents, miscellaneous antibiotics. American Society of Hospital Pharmacists, 1993;pp:327-31.
 10. American Hospital Formulary Service. Clindamycin phosphate. In: McEvoy KG. AHFS drug information: skin and mucous membrane agents, antibiotics. American Society of Hospital Pharmacists, 1993;pp:2158-60.
 12. LeFrock JL, Molavi A, Prince RA. Clindamycin. In: Ristuccia AM, Cunha BA, editors. Antimicrobial Therapy. New York: Raven Press, 1984;pp:235-47.
 13. Garber GE. Treatment of oral candida mucositis infections. Drugs 1994;47(5):734-40.
 14. Fischbach F, Petersen EE, Weissenbacher ER, et al. Efficacy of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 1993;82(3):405-10.
 15. Greaves WL, Chungafung J, Morris B, et al. Clindamycin versus metronidazol in the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 1988;72(5):799-802.
 16. Hammill HA. Metronidazole, clindamycin and quinolones. Obstet Gynecol Clin North Am 1989;16(2):317-28.
 17. Arredondo JL, Higuera F, Narcio ML, et al. Nuevas alternativas en el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Ginec Obst Mex 1994;62:226.

El polo podálico del feto presenta un gran diámetro transversal o *diámetro bitrocantéreo*, que mide 9 centímetros;

Un pequeño diámetro ánteroposterior o *pubosacro*, que mide 55 milímetros.

En la presentación de nalgas completa, las dimensiones del proyectil fetal son más considerables: el diámetro sacrotibial (piernas flexionadas) mide 12 centímetros, y después del apelotonamiento 9 centímetros.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores,1941;p:113.

Efecto de la vasectomía sobre la actividad de la arginasa en las glándulas sexuales accesorias de la rata

José D. Méndez,^{*,**} Gabriela Hernández,^{*} Martín Palomar Morales^{***}

RESUMEN

Antecedentes: aun cuando la vasectomía es el método anticonceptivo masculino más utilizado, su efecto sobre diversos parámetros bioquímicos y fisiológicos del hombre no se ha evaluado.

Objetivo: estudiar el efecto de la vesectomía en la actividad de la arginasa en las glándulas sexuales accesorias.

Material y método: se seleccionaron 20 ratas macho, sanas, de la cepa Long Evans, y se distribuyeron al azar en cuatro grupos de cinco ratas cada uno. Tres grupos fueron vasectomizados, y el último se conservó como control. Las ratas vasectomizadas se sacrificaron a distintos intervalos para obtener las glándulas sexuales accesorias, en las cuales se evaluó la actividad de la arginasa. Además, se obtuvo suero sanguíneo para determinar la concentración de glucosa, triglicéridos y proteínas, así como la actividad de la arginasa.

Resultados: los parámetros bioquímicos del suero cambiaron después de la vasectomía; sin embargo, es posible que el efecto no tenga relación con la cirugía. Sin embargo, la actividad de la arginasa sérica en las glándulas accesorias no se afectó por la intervención quirúrgica.

Conclusiones: la vasectomía no afecta la función de las glándulas sexuales accesorias, a pesar de la elevada actividad que se observó en tiempos cortos en las glándulas coagulantes y en las bulbouretrales. Los cambios observados en los parámetros bioquímicos del suero son irrelevantes.

Palabras clave: glándulas sexuales accesorias, arginasa, vasectomía, poliaminas.

ABSTRACT

Background: Although vasectomy is the most used contraceptive method, its effect over male biochemical and physiological parameters has not been evaluated.

Objective: To study the effect of vasectomy on arginase activity in accessory sex glands of the rat.

Material and methods: Twenty male healthy rats weighing 300-350 g were divided into four groups (n = 5). Groups I, II and III were vasectomized, and group IV was the control group. In order to measure the activity of arginase in the accessory sex glands, glucose, triglycerides and protein concentration, as well as arginase activity in serum, rats were killed at 4, 30 and 60 days post-surgery.

Results: The biochemical parameters of serum changed following vasectomy, but it is possible that these changes were at random. However, arginase activity in serum in accessory sex glands was not affected by vasectomy.

Conclusion: Vasectomy does not affect arginase activity in accessory sex glands of male rats in spite of the high activity observed in short time in both coagulant and bulbourethral glands. Changes observed in serum biochemical parameters, which included glucose, triglycerides, proteins, arginase and alkaline phosphatase activities, were not relevant.

Key words: accessory sex glands, arginase, vasectomy, polyamines.

SOMMAIRE

Antécédents : même quand la vasectomie est la méthode contraceptive masculine la plus utilisée, son effet sur divers paramètres biochimiques et physiologiques de l'homme n'a pas été évalué.

Objectif : étudier l'effet de la vasectomie sur l'activité de l'arginase dans les glandes sexuelles accessoires.

Matériel et méthode : on a sélectionné 20 rats mâle, sains, du cep Long Evans, et on les a distribués au hasard en quatre groupes de cinq rats chacun. Trois groupes ont été vasectomisés, et le dernier a été conservé comme contrôle. Les rats vasectomisés ont été sacrifiés à des intervalles différents afin d'obtenir les glandes sexuelles accessoires, dont on a évalué l'activité de l'arginase. En plus, on a obtenu du sérum sanguin, pour déterminer la concentration de glucose, triglycérides et protéines, ainsi que l'activité de l'arginase.

Résultats : les paramètres biochimiques du sérum ont changé après la vasectomie ; pourtant, il est possible que l'effet n'ait pas de relation avec la chirurgie. Toutefois, l'activité de l'arginase sérique dans les glandes accessoires n'a pas été affectée par l'intervention chirurgicale.



Conclusions : la vasectomie n'affecte pas la fonction des glandes sexuelles accessoires, malgré l'activité élevée qui a été observée en de courts temps dans les glandes coagulantes et dans les bulbo-urétrales. Les changements observés dans les paramètres biochimiques du sérum ne sont pas remarquables.

Mots clés : glandes sexuelles accessoires, arginase, vasectomie, polyamines.

La vasectomía es uno de los métodos más utilizados para el control de la fertilidad masculina debido a su sencillez, bajo costo, inocuidad, eficacia y pocos efectos colaterales. Se practica desde finales del siglo XIX con diversas finalidades, aunque su uso como método anticonceptivo se inició alrededor de 1950. En la actualidad, la vasectomía se considera el mejor método de anticoncepción masculina y la practican muchos médicos en los países industrializados.¹

Si bien se ha propuesto que este método tiene relación con la aparición de cáncer prostático, la mayor parte de los estudios epidemiológicos realizados para probar esta hipótesis han demostrado que tal asociación no existe.² En modelos experimentales también se ha descartado que la vasectomía ocasione alteraciones en la espermatogénesis.³

Los experimentos realizados en animales de laboratorio han demostrado que la vasectomía puede afectar la función secretora de la próstata.⁴ Es bien conocido que ésta aporta al fluido seminal iones, sustratos metabólicos y otras sustancias, como las poliaminas espermidina y espermina.⁵ Se ha reportado que la producción de poliaminas pudiera estar afectada, pues se encontraron cantidades menores de estas biomoléculas en el plasma seminal de pacientes vasectomizados, que en el de individuos normales.⁶

En los mamíferos, la ornitina descarboxilasa (ODC, E.C.4.1.1.17) cataliza la formación de putrescina a partir

de ornitina. Esta reacción se ha descrito ampliamente.⁷ Aunque se acepta que la ornitina descarboxilasa es la enzima limitante en la síntesis de poliaminas, se ha propuesto que el índice de formación de la putrescina depende de la concentración celular de ornitina.^{8,9}

La arginasa (L-arginina amidinohidrolasa, E.C.3.5.3.1) que cataliza la hidrólisis de L-arginina para formar L-ornitina y urea se considera la enzima clave de la vía de síntesis de las poliaminas en los tejidos extrahepáticos.⁸ La arginasa provee ornitina para la formación de putrescina.⁹

Desde hace varios años, la actividad de la arginasa se ha detectado en el tejido prostático y se sabe que su función es proporcionar L-ornitina para la producción de poliaminas.¹⁰ En otras glándulas accesorias también se ha reportado la actividad de esta enzima, aunque a concentraciones más bajas. La castración o la administración de andrógenos afecta las actividades de la arginasa y la ornitina-decarboxilasa en los tejidos reproductivos o dependientes de hormonas.¹¹

Por esta razón, este trabajo tuvo como propósito evaluar la actividad de la arginasa en las glándulas sexuales accesorias en animales de laboratorio, en respuesta a la vasectomía, a corto, mediano y largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODO

Animales. Se utilizaron 20 ratas macho, de la cepa Long Evans, sanas, con peso entre 300 y 350 g, proporcionadas por el Bioterio Central del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, que se mantuvieron bajo condiciones controladas de temperatura y humedad, con agua y alimentación *ad libitum*. Las ratas se dividieron al azar en cuatro grupos, cada uno con cinco animales. Los animales de los grupos I, II y III fueron vasectomizados, mientras que los del grupo IV se consideraron como control.

Vasectomía. La vasectomía se realizó con anestesia general (droperidol 2 mg/kg de peso seguido 10 minutos después con ketamina 50 mg/kg de peso). Mediante incisiones bilaterales se expuso el conducto

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

** Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, México, DF.

*** Laboratorio de Biorregulación, Unidad de Morfología y Función, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, Tlalnepantla, Estado de México.

Correspondencia: Dr. José D. Méndez. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Apartado Postal A047, 06703, México, DF. Tel.: (01-55) 5627-6900 ext. 21561, fax: (0155) 5761-0952. E-mail: mendezf@servidor.unam.mx

Recibido: julio, 2004. Aceptado: diciembre, 2004.

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

deferente, se ligó en dos puntos diferentes y se cortó entre las dos ligaduras.

Sacrificio. Los animales vasectomizados se sacrificaron a los 4, 30 y 60 días posteriores a la operación, con anestesia, y se obtuvo la mayor cantidad posible de sangre, la cual se centrifugó a 3,000 rpm durante 10 minutos para obtener el suero. Las glándulas sexuales accesorias (próstata, glándulas bulbouretrales o de Cowper, glándulas coagulantes, glándulas ampulares, glándulas prepuciales y las vesículas seminales) se disecaron y limpiaron de tejido adyacente, y se homogenizaron en proporción de 10% en solución salina isotónica (NaCl 154 mM).

Determinaciones bioquímicas. En el suero obtenido se determinaron las concentraciones de glucosa, triacilglicéridos y proteínas, así como las actividades de arginasa y fosfatasa alcalina. En las glándulas accesorias se determinaron: la actividad de arginasa y la concentración de proteínas. Todas las determinaciones se hicieron en un espectrofotómetro Beckman DU-64.

La glucosa se determinó con el método de Trinder,¹² con ayuda de un estuche comercial. Este ensayo se basa en la oxidación de la glucosa por la glucosa-oxidasa a gluconato, el cual es convertido por la enzima peroxidasa, en presencia de aminofenazona y fenol, al complejo colorido 4-(p-benzoquinona-monoimino)-fenazona, que absorbe luz a 540 nm.

Los triacilglicéridos se determinaron mediante el estuche comercial E32441 de Ciba Corning Diagnostic Corporation, que se basa en la hidrólisis de triglicéridos por la lipasa y liberación de glicerol, el que, por la glicerol cinasa, a expensas de ATP, produce 3-fosfoglicerol, que es oxidado por la glicero-fosfato oxidasa a fosfato de dihidroxiacetona y peróxido de hidrógeno. Éste oxida a un cromógeno compuesto por la sal sódica de n-etilo-n-sulfohidroxipropilo-N-toluidina y 4-antipirina, para producir un complejo colorido que absorbe a 540 nm.

Las proteínas se determinaron de acuerdo con el método de Lowry¹³ con reactivo de Folin-Ciocalteu, que en medio cupro-alcalino reacciona con las proteínas y reduce al reactivo fosfomolibdico-fosfotúngstico, ocasionando cambio de color, proporcional a la cantidad de proteína, y que se detecta a 660 nm.

La actividad de arginasa se determinó con base en la cantidad de urea producida, de acuerdo con el método reportado por Kung y col.¹⁴ En un tiempo muy breve se permite que la arginasa hidrolice a la L-arginina en presencia del ion Mn^{2+} , y la urea producida se hace reaccionar con diacetil-monoxima en presencia de tiosemicarbazida, lo que forma un cromóforo que se detecta a 530 nm. La actividad de la arginasa se correlaciona con la cantidad de proteína en la muestra, y se reporta como micromoles de urea producida por miligramo de proteína, en un minuto.

La actividad de la fosfatasa alcalina se determinó con base en el método de Bessey-Lowry-Brock,¹⁵ con un estuche producido para uso interno del IMSS (núm. 144). En un lapso breve la fosfatasa libera al grupo fosfato del p-nitrofenil-fosfato, que en medio alcalino se ioniza a nitrofenolato, amarillo, cuya intensidad es proporcional a la actividad enzimática. De igual manera, la actividad de la fosfatasa alcalina se relaciona con proteínas, para reportarla en unidades de fosfatasa. Una unidad se define como la cantidad de enzima necesaria para liberar un milimol de p-nitrofenilo en una hora en un litro de suero.

Análisis estadístico. Los resultados obtenidos se compararon mediante análisis de variancia (ANOVA) simple, seguido de la prueba de Tukey cuando fue necesario.

RESULTADOS

La concentración de glucosa en suero de ratas castradas aumentó con respecto a las ratas normales (figura 1); se llegó a concentraciones similares a las inducidas por la administración del diabetógeno aloxana. En contraste, la concentración sérica de triacilglicéridos disminuye después de la cirugía, llegando a reducirse a la mitad del valor inicial, a los 30 días (figura 2), aunque a los cuatro días es muy similar al valor del control. Las proteínas séricas disminuyeron a los cuatro días postcirugía y después mostraron tendencia a restaurar los valores iniciales (figura 3).

La actividad de la arginasa sérica no se afectó debido a la vasectomía; aunque aparentemente hay aumento a los días 4 y 60 después de la intervención (figura 4), tal aumento no es significativo. La fosfatasa alcalina

sólo mostró aumento significativo con respecto al control a los 60 días postcirugía, mientras que antes de este tiempo su actividad no fue distinta de la del grupo control (figura 5).

Por último, en las glándulas accesorias se observaron diferencias en la actividad de la arginasa. Mientras que en la vesícula seminal y en la próstata no hubo efecto de la vasectomía sobre la actividad enzimática, en la glándula ampular la cirugía disminuye la actividad de la arginasa, y en las glándulas bulbouretral y coagulante, la intervención quirúrgica produjo aumento significativo con respecto al control. Los resultados obtenidos para la glándula prepucial muestran incremento significativo en la actividad de la enzima en el día 4 y tiende a su estabilización en los días posteriores (figura 6). En la

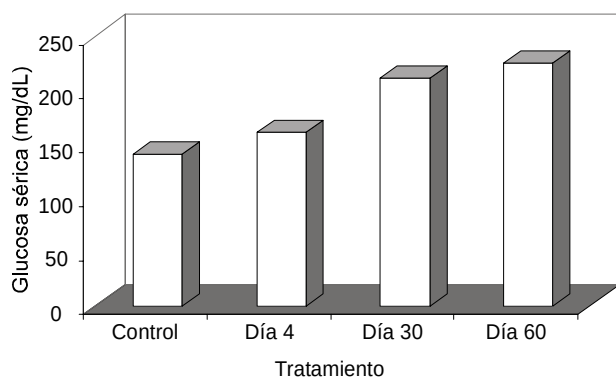


Figura 1. Efecto de la vasectomía en la concentración de glucosa sérica. Los resultados son el promedio aritmético $\pm$ desviación estándar de 5 determinaciones independientes. * $p < 0.05$ con respecto al control (ANOVA simple).

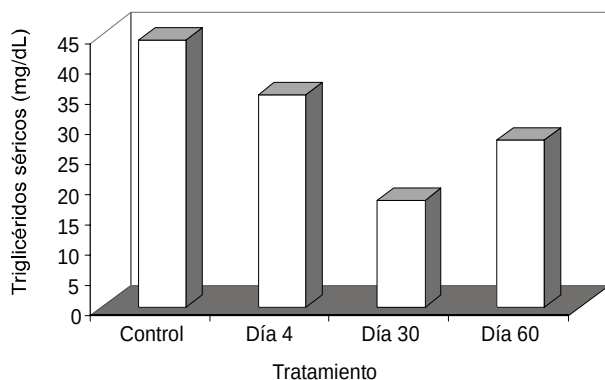


Figura 2. Efecto de la vasectomía en la concentración de triglicéridos séricos. Los resultados son el promedio aritmético $\pm$ desviación estándar de cinco determinaciones independientes. * $p < 0.05$ con respecto al control (ANOVA simple).

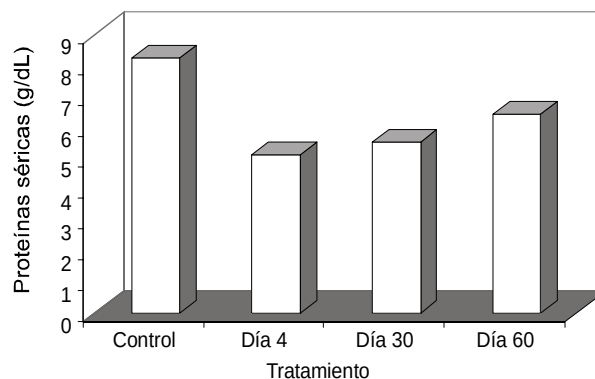


Figura 3. Efecto de la vasectomía sobre la concentración de proteínas séricas. Los resultados son el promedio aritmético $\pm$ desviación estándar de cinco determinaciones independientes. * $p < 0.05$ con respecto al control (ANOVA simple).

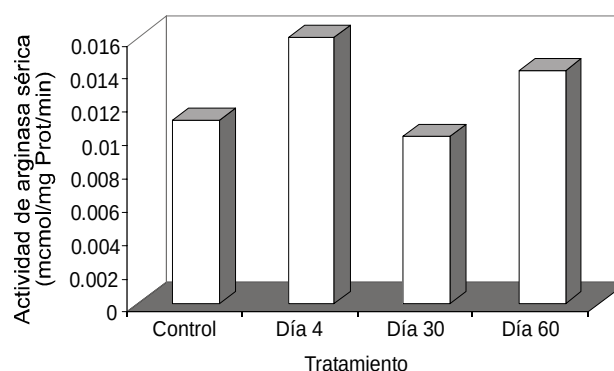


Figura 4. Actividad sérica de arginasa por efecto de la vasectomía. Los resultados son el promedio aritmético $\pm$ desviación estándar de cinco determinaciones independientes. * $p < 0.05$ con respecto al control (ANOVA simple).

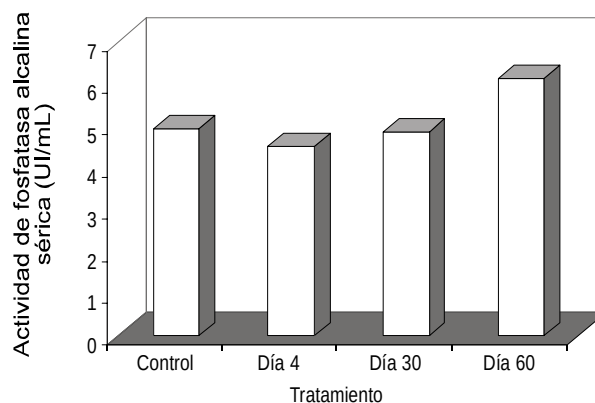


Figura 5. Actividad de la fosfatasa alcalina sérica por efecto de la vasectomía. Los resultados son el promedio aritmético $\pm$ desviación estándar de cinco determinaciones independientes. * $p < 0.05$ con respecto al control (ANOVA simple).

glándula coagulante se observan resultados similares al cuarto día, lo mismo que tendencia a la normalización; sin embargo, no puede explicarse el aumento que ocurre a los 60 días.

DISCUSIÓN

La concentración de glucosa en suero aumenta posteriormente a la vasectomía y continúa aumentando dos meses después de la cirugía. Estos resultados son inexplicables, pues aun cuando pudiera tratarse de un desajuste en la función pancreática posoperatoria, se ha reportado que los parámetros normales del suero no se afectan en los humanos, incluso 10 años después de la cirugía.¹⁶ En el mismo orden de ideas se encontró que la concentración de triglicéridos y proteínas del suero se afecta por la vasectomía; sin embargo, los resultados encontrados son difíciles de explicar.

Las actividades séricas de la arginasa y la fosfatasa alcalina no mostraron cambios significativos después

de la operación. Tradicionalmente estas enzimas se han considerado marcadores de la actividad hepática, y la fosfatasa alcalina como indicadora de daño óseo. En este trabajo, las enzimas se evaluaron como un intento de aproximación al estudio de los cambios producidos por la vasectomía en la bioquímica sistémica; sin embargo, los resultados obtenidos indican que la vasectomía no afecta en grado considerable la fisiología del hígado o del sistema esquelético.

Los efectos observados en las glándulas accesorias son interesantes. La próstata y las vesículas seminales son los órganos que producen el plasma seminal⁵ y, tradicionalmente, se han determinado las concentraciones de sus marcadores (fructosa, iones, poliaminas) en dicho fluido o en el eyaculado, como marcadores de la función de dichas glándulas.^{4,17} Así, aun cuando la arginasa se ha detectado en otras glándulas accesorias,^{11,18} sólo en la próstata se ha relacionado con la producción de poliaminas.

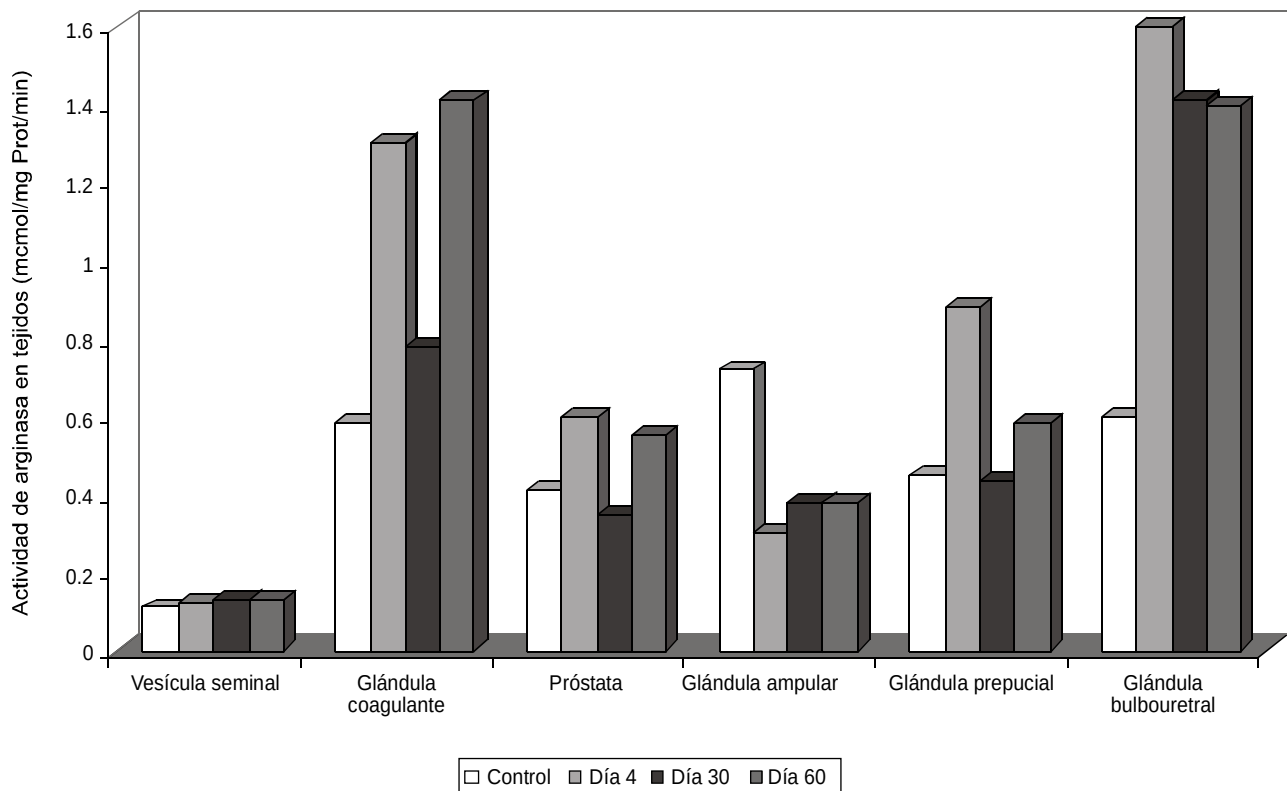


Figura 6. Actividad de arginasa en glándulas sexuales accesorias por efecto de la vasectomía. Los resultados son el promedio aritmético $\pm$ desviación estándar de 5 determinaciones independientes. * $p < 0.05$ con respecto al control (ANOVA simple).

Se pensó que la vasectomía pudiera provocar alteraciones en la actividad de la arginasa prostática pues este método anticonceptivo causa cambios bioquímicos profundos en dicha glándula,^{19,20} efecto que se cree es producido por la interrupción vascular entre la glándula y el conducto deferente.²¹ En este orden de ideas, en primates se ha reportado que la función prostática se altera de manera significativa a largo plazo después de la vasectomía;²² y que en el hombre la vasectomía produce, a corto plazo, disminución de la función secretoria de la placenta.²³ Por el contrario, otros autores han reportado que la vasectomía no induce cambios degenerativos en los testículos de animales de laboratorio, ni en las glándulas sexuales accesorias, lo que es indicativo de que la producción hormonal y la acción de los andrógenos sobre las glándulas accesorias no se ven alterados por la cirugía.^{24,25,26} Recientemente se demostró que en los hombres la vasectomía no causa alteración de la función prostática, incluso por un lapso posterior a la cirugía de 20 años.⁴

La actividad de la arginasa prostática es indicativa de la malignidad del carcinoma prostático;^{27,28} está reportado que es sensible a hormonas, como los andrógenos y la prolactina,²⁹ por lo cual nosotros supusimos que la evaluación de esta enzima podría indicar los cambios producidos por la vasectomía, si por efecto de ésta hay interrupción de la continuidad vascular entre la glándula y el conducto deferente.²¹ Los resultados obtenidos, sin embargo, no sustentan esta hipótesis.

En conclusión, este estudio muestra que la actividad de la arginasa de la próstata y de otras glándulas sexuales accesorias no se afecta significativamente por la vasectomía, incluso durante periodos largos. Los cambios en la actividad de las glándulas coagulantes y bulbouretrales deben estudiarse con más detalle en virtud de la función que cada glándula desempeña. Los cambios observados en los parámetros bioquímicos medidos en el suero (glucosa, triglicéridos, proteínas, fosfatasa alcalina y arginasa) no son relevantes.

REFERENCIAS

- Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril* 2000;73:923-36.
- Stanford JL, Wicklund KG, McKnight B, Daling JR, Brawer MK. Vasectomy and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:881-86.
- Peng B, Zhang RD, Dai XS, Deng XZ, Wan Y, Yang ZW. Quantitative (stereological) study of the effects of vasectomy on spermatogenesis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Reproduction* 2002;124:847-56.
- Mo ZN, Huang WH, Chen J, Huang X, Zhang SC. Early and late long-term effects of vasectomy on Zn, Cd, and Cu levels in prostatic fluid and serum. *Asian J Androl* 2000;2:121-4.
- Mann T, Lutwak-Mann C. Male reproductive function and semen. New York: Springer Verlag, 1981.
- Jakobsen H, Rui H, Thomassen Y, Hald T, Purvis K. Polyamines and other accessory sex gland secretions in human seminal plasma 8 years after vasectomy. *J Reprod Fertil* 1989;87:39-45.
- Heby O. Role of polyamines in the control of cell proliferation and differentiation. *Differentiation* 1981;19:1-20.
- Oka T, Perry JW. Arginase affects lactogenesis through its influence on the biosynthesis of spermidine. *Nature* 1974;250:660-1.
- Wu G, Morris SM. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998;336:1-17.
- Williams Ashman HG, Pegg AE, Lockwood DH. Mechanisms and regulation of polyamine and putrescine biosynthesis in male genital gland and other tissues of mammals. *Adv Enzyme Regul* 1969;7:291-323.
- Rui H, Brekke Y, Mørkås L, Purvis K. Androgen interaction with the polyamine system of the rat prostate. *Andrologia* 1987;19:134-42.
- Trinder P. Determination of glucose in blood using oxidase with alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24-27.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-75.
- Kung JT, Brooks SB, Jackway JP, Leonard LL, Tamalge DW. Suppression of *in vitro* cytotoxic response by macrophages due to induced arginase. *J Exp Med* 1977;146:665-71.
- Bessey OA, Lowry OH, Brock MJ. Method for rapid determination of alkaline phosphatase with 5 cubic millimeters of serum. *J Biol Chem* 1946;164:321.
- Petitti DB, Klein R, Kipp H, Kahn W, Siegelau AB, Friedman GD. Physiologic measures in men with and without vasectomies. *Fertil Steril* 1982;37:438-40.
- Chow PH, Chan CW, Cheng YL. Contents of fructosa, citric acid, acid phosphatase, proteins and electrolytes in secretions of the accessory sex glands of the male golden hamster. *Int J Androl* 1992;16:41-45.
- Méndez JD, Candini ML, Palomar-Morales M. Cambios en la actividad de arginasa pancreática en ratas púberes y adultas inducidos por la castración. *Ginecol Obstet Mex* 2001;69:468-75.
- Kinson GA, Bruce N. Responses to vasectomy performed at different ages in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977;18:561-4.
- Srivastava A, Chowdhury AR, Setty BS. Testicular regulation and sub-cellular distribution of zinc in the epididymis and vas deferens of rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;113:440-9.

21. Pierrepont CG, Davies P, Lewis MH, Moffat DB. Examination of the hypothesis that a direct control system exists for the prostate and seminal vesicles. *J Reprod Fertil* 1975;44:395-409.
22. Lohiya NK, Tiwary SN, Ansari AS, Watts N. Long-term vasectomy effects on testis and accessory sex organ function in langur monkey. *Acta Eur Fertil* 1987;8:207-11.
23. Joshi UM. Endocrine and accessory sex organ function after vasectomy and vasovasostomy. *Arch Androl* 1981;7:187-91.
24. Singh SK, Dominic CJ. Effect of vasectomy on the testis and accessory sex glands of the musk shrew, *Suncus murinus* L. *Endokrinologie* 1981;77:137-46.
25. Jhunjhunwala JS, Desai AM, Gard ML, Bishop DW, Kroop KA. The effects of vasectomy on the testis and accessory sex glands of the Hartley strain guinea pig. *Invest Urol* 1977;15:200-4.
26. Dixit VP, Lohiya NK, Arya M. The effect of ligation of cauda epididymidis and vasectomy on testicular function in the adult gerbil (*Meriones hurrianae*). *Endokrinologie* 1975;65:293-9.
27. Harris BE, Pretlow TP, Bradley EL Jr, Whitehurst GB, Pretlow TG II. Arginase activity in prostatic tissue of patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983;43:3008-12.
28. Pretlow TG, Harris BE, Bradley EL Jr, Bueschen AJ, Lloyd KL, Pretlow TP. Enzyme activities in prostatic carcinoma related to Gleason Grades. *Cancer Res* 1985;45:442-6.
29. Yamanaka H, Kirdani RY, Saroff J, Murphy GP, Sandberg AA. Effects of testosterone and prolactin on rat prostatic weight, 5 α -reductase and arginase. *Am J Physiol* 1975;229:1102-9.

El cordón umbilical es el órgano destinado a relacionar el feto con la placenta; también se le denomina *tallo funicular*.

Su diámetro es de 10 a 12 milímetros y su longitud alcanza de 50 a 60 centímetros por término medio.

El aspecto exterior es muy característico, brillante, liso, irregular, con abultamientos y depresiones y torsiones numerosas.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941; p:34.

Uterosalpingografía*

Dr. William P. BRADBURN III

Traducción del Dr. A. LOPEZ DE NAVA

La uterosalpingografía es una de las exploraciones más útiles con que contamos, para el estudio completo de la esterilidad en la mujer.

Puede definirse como la visualización roentgenológica del útero y las trompas de FALLOPIO después de la inyección de un medio radio opaco.

Como en todos los procedimientos hay indicaciones y contraindicaciones precisas que deben observarse. Está indicada en las siguientes condiciones: (1) para valorizar de manera más completa los resultados obtenidos en dos o más pruebas RUBIN, cuando éstos sean anormales; (2) como un substituto electivo de la insuflación por medio de aire, para determinar la permeabilidad tubaria; (3) para determinar la indicación quirúrgica y el tipo de operación en el tratamiento de la esterilidad; (4) para determinar las condiciones postoperatorias en las trompas sobre las que se ha intervenido; y (5), como terapéutica de la esterilidad de causa tubaria. Las contraindicaciones, tal como se enumeran en seguida, deberán ser estrictamente respetadas. Ellas son: (1) la presencia de cualquier padecimiento inflamatorio del tracto genital, incluyendo la vaginitis y cervicitis. El dolor al tacto es el síntoma cardinal que contraindica el procedimiento; (2) la menstruación y la presencia anormal de sangre por la vagina; (3) el embarazo; (4) padecimientos constitucionales graves, tales como los cardíacos, la tuberculosis en etapa evolutiva, las anemias intensas, la diabetes, la sífilis activa, el carcinoma. Debemos señalar que en la actualidad se están

llevando a cabo observaciones experimentales, bajo condiciones cuidadosamente controladas para determinar el valor diagnóstico de la uterografía en las hemorragias uterinas.

El examen de que nos ocupamos debe practicarse dentro de los cinco a siete días siguientes a una menstruación normal. En esta época del ciclo se encuentra una mucosa delgada, con una mínima cantidad de secreción endometrial. Hay menor riesgo de un proceso infeccioso, y no existe el peligro de desplazar un huevo. Hemos observado, en ocasiones, uterosalpingogramas practicados en épocas posteriores del ciclo menstrual, que mostraban imágenes de oclusión tubaria bilateral a nivel de los cuernos, pero que, al repetirse en la fecha apropiada, se obtenían imágenes perfectamente normales.

La substancia que se inyecta debe ser radio opaca, fresca, transparente, y se calentará previamente a una temperatura de 90 grados FARENHEIT, (32.2 grados centígrados). Hasta la fecha no contamos con una substancia que sea completamente satisfactoria; hay dos tipos que se usan en la actualidad: (1) las solubles en aceite, y (2) las solubles en agua. De los medios aceitosos el más generalmente usado es el Lipiodol, el cual da una excelente imagen del útero y de las trompas, pero tiene la desventaja de producir salpingitis y embolias lipoidicas. Además, su absorción es muy lenta y permanece *in situ* por meses y aún por años. Los medios hidrosolubles generalmente se absorben en menos de una hora, pero debido a su baja viscosidad, se difunden rápidamente en la cavidad peritoneal, lo que frecuentemente obscurece el contorno de las

* Reproducido de Ginecología y Obstetricia de México 1949;IV(Núms. 18-19):235-7.

salpinges. De este último grupo el más adecuado es el Viscoray-opaque, que tiene la ventaja de podersele dar la viscosidad que uno desee. Otras sustancias que se han usado son (1) el Diodrast, (2) el Skiodan, y (3) el Hippuran.

La prueba debe efectuarse en un laboratorio radiológico o en un consultorio debidamente equipado pues se requiere el control fluoroscópico.

El instrumental que se requiere consiste en un espejo bivalvo, una pinza de garras para tomar el cuello, la cual es opcional, una cánula uterina con una oliva de hule, una jeringa que contenga el medio radio opaco que se vaya a usar, y un manómetro, que es esencial pues la presión arbitraria con el pulgar es peligrosa.

Todas las manipulaciones deben practicarse bajo las condiciones de asepsia más rigurosas, con la vejiga y el recto vacíos. Se coloca a la paciente en posición de talla, se introduce el espejo, en seguida se hace una limpieza cuidadosa del cervix y se le aplica una solución antiséptica. Se introduce la cánula en el cervix y bajo control manométrico se inyectan de 1 a 8 c.c., de sustancia opaca, de preferencia bajo la observación fluoroscópica. Se toma entonces una placa y si se ha usado un medio aceitoso, se toma una segunda placa a las 12 o a las 24 horas.

Ajustándose a las contraindicaciones y al procedimiento, como se ha indicado, hay pocas complicaciones que pueden sobrevenir. Sin embargo hay que estar alerta contra la diseminación de una infección, una ruptura tubaria, aborto y finalmente la intravasación venosa y la embolia oleosa.

Para interpretar correctamente un salpingograma hay que conocer previamente el aspecto normal de la cavidad uterina y de las trompas de FALLOPIO. El canal cervical tiene bordes lisos y mide como término medio 4 cms. de longitud por 0.5 cms. de ancho. La cavidad uterina muestra un contorno triangular que mide 3.8 cms. en su base, por 3.4 cms. en los lados, medidos del cuerno al nivel del orificio interno del canal cervical. Generalmente se observan en los lados ligeras contracciones. El conducto tubario mide de 7 a 10 cms. de longitud y tiene el aspecto de un trazo delgado en las porciones intramural e ístmica, que se ensancha en el extremo ampular. Su trayecto es variable y tortuo-

so. Los movimientos peristálticos dan la impresión de pequeñas cuentas dentro de un lumen delgado.

Los padecimientos del cervix más comunes que se observan por medio de los rayos X son: La endocervicitis, los pólipos cervicales y el carcinoma. En la endocervicitis, el conducto muestra un aumento en tamaño y anchura, con estriaciones transversales en ángulo recto al eje del canal. Los pólipos cervicales producen pequeños defectos de plenificación. El carcinoma produce un defecto de llenado persistente generalmente de contorno irregular y desgarrado.

Las malformaciones congénitas urinarias no requieren descripción especial. La hiperplasia del endometrio muestra en los bordes de la imagen, rugosidades y ondulaciones irregulares, y generalmente se asocia a una obstrucción a nivel de los cuernos. A veces es extremadamente difícil diferenciar entre hiperplasia del endometrio y carcinoma del fundus. Los tumores uterinos sólo producen defectos de llenado cuando hacen saliente hacia la cavidad y ésta generalmente está aumentada de tamaño. Los fibromas submucosos, los pólipos endometriales y el embarazo aparecen como defectos de llenado bien localizados. Cuando existen numerosos defectos de llenado en una cavidad agrandada, debe tenerse en cuenta la posibilidad de retención de restos del producto de la concepción. Criptas tubarias que se extienden hasta el miometrio son sugestivas de adenomioma.

Los padecimientos salpingeanos pueden ser congénitos, tales como el exceso de longitud, la cortedad, vicios de desarrollo y adquiridos. En el hidrosalpinx hay una dilatación del extremo distal hasta 3 y 4 veces más de su tamaño normal y no existe paso a la cavidad peritoneal. Si se han usado medios aceitosos se observan persistentes quistes de retención; y si se usan sustancias hidrosolubles, su absorción está muy retardada. El espasmo tubario, cuando no ha cedido por la misma inyección, muestra una ausencia total de las salpinges y debe diferenciarse de una oclusión patológica. En estos casos debe repetirse la exploración utilizando previamente alguna droga antiespasmódica. En la salpingitis tuberculosa puede haber oclusión a diversas alturas y se verán calcificaciones en el trayecto de la trompa. Se sospechará salpingitis crónica cuando exista un lumen estenosado y tortuoso y la ausencia de la dilatación ampular.

En conclusión, la uterosalpingografía es un procedimiento de exploración extremadamente valioso para conocer las condiciones de la cavidad uterina y el fac-

tor tubario en los problemas de esterilidad. Cuando las indicaciones y contraindicaciones se observan cuidadosamente no presenta ningún riesgo.

Después del despegamiento de la placenta y de las membranas, queda sobre toda la superficie del músculo la parte profunda de la antigua mucosa; ésta es la que proporcionará los elementos de reconstitución de la mucosa del cuerpo (la mucosa del cuello permanece en su lugar después del alumbramiento).

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941; p:297.



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 548 (Favor de fotocopiarla y anexarla al manuscrito).

Lista de cotejo para los autores

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.

Tipo de publicaciones

Ginecología y Obstetricia de México publica cuatro categorías de trabajo:

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

Secciones

Título

- ☐ **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.

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.

Referencias bibliográficas

Las referencias no excederán de 10 y deberán incluir trabajos publicados en **Ginecología y Obstetricia de México**.

- ☐ 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.

Ejemplos

Artículos en revistas

Hernández M, Cuéllar Estrada J, Levorio 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.

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.

Contribución de los autores

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*.

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 de Nueva York Número 38
Colonia Nápoles. México, D.F.
C.P. 03810. MÉXICO