
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO



Volumen 72, número 1, enero 2004

EDITORIAL

1

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 3 **Impacto del prolactinoma en la reproducción humana**
Ricardo Hurtado Amador, Aquiles R. Ayala, Imelda Hernández Marín
- 10 **Terapia de reemplazo hormonal y cáncer de mama. Estudio de casos y controles**
María Antonia Basavilvazo Rodríguez, Alfonso Díaz Quiroz, Roberto Lemus Rocha, Leobardo Ángeles Victoria, Arturo Zárate, Marcelino Hernández-Valencia
- 16 **Efectos del tratamiento de reemplazo hormonal sobre el sistema cardiovascular, el hueso y la memoria en pacientes en etapa del climaterio**
Francisco Javier Zayas Jaime, Luis Jaime Elizondo Alanís, Marco Antonio Gaxiola Cueto, Esperanza Aragón Meras
- 23 **Correlación de calciurias con marcadores bioquímicos de reestructuración ósea**
José Pío X de la Torre Vega, Norma Amador Licona, Lilia Zamora Mata, Alan El Jach Morales Ramos

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 29 **Perspectivas actuales en el estudio y en la atención de las pacientes con cáncer cervicouterino**
Víctor M. Valdespino Gómez, Víctor E. Valdespino Castillo
- 39 **Obstrucción ureteral: una complicación no frecuente de la colposuspensión de Burch. Comunicación de dos casos**
Sergio Alberto Flores Rosas, Rafael Cabrera Jácome, Alejandro Galeano Portillo

CASO CLÍNICO

- 45 **Embarazo ectópico tubario abortado a la cavidad abdominal. Tratamiento con metotrexato por vía oral. Comunicación de un caso**
Jesús Rodríguez Cardoso

HACE 55 AÑOS

- 47 **Empleo de la Rana Montezumae Baird en el Diagnóstico Biológico del Embarazo**
J Martín Giménez Miranda, Ovidio Mendoza Chafreau

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO



Volume 72, number 1, January 2004

EDITORIAL _____

1

ORIGINAL ARTICLES _____

- 3 The impact of prolactinoma in human reproduction**
Ricardo Hurtado Amador, Aquiles R. Ayala, Imelda Hernández Marín
- 10 Hormonal replacement therapy and breast cancer. Case and controls study**
María Antonia Basavilvazo Rodríguez, Alfonso Díaz Quiroz, Roberto Lemus Rocha, Leobardo Ángeles Victoria, Arturo Zárate, Marcelino Hernández-Valencia
- 16 Effects of the hormone replacement therapy on cardiovascular system, bone mass and memory in climacteric patients**
Francisco Javier Zayas Jaime, Luis Jaime Elizondo Alanís, Marco Antonio Gaxiola Cueto, Esperanza Aragón Meras
- 23 Urinary calcium and bone turnover markers**
José Pío X de la Torre Vega, Norma Amador Licona, Lilia Zamora Mat a, Alan El Jach Morales Ramos

REVIEW ARTICLES _____

- 29 Actual perspectives in cervical cancer**
Víctor M. Valdespino Gómez, Víctor E. Valdespino Castillo
- 39 Ureteral obstruction: a not frequent complication of Burch colposuspension. Report of two cases**
Sergio Alberto Flores Rosas, Rafael Cabrera Jácome, Alejandro Galeano Portillo

CLINIC CASE _____

- 45 Report of a case of ectopic pregnancy treated with oral methotrexate qd. as medical management of tubal pregnancy**
Jesús Rodríguez Cardoso

55 YEARS AGO _____

- 47 Use of the Montezumae Baird frog in the biological diagnosis of the pregnancy**
J Martín Giménez Miranda, Ovidio Mendoza Chafreau



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 S.N.
Dr. Carlos Espinosa Flores
Dr. Samuel Karchmer K.

Dr. Efraín Vázquez Benítez
Dr. Efraín Vázquez Benítez
Dr. José Antonio Sereno Coló

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 Farías
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. Roger Lara Ricalde
Dra. Teresita Leis Márquez
Dr. Victoriano Llaca Rodríguez
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 Ramírez Torres
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. Jesús Puente Tovar
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 Veracruzana de Ginecología y Obstetricia, 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
Vicepresidente

Dr. Roberto Uribe Elías
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 GYNCOLOGY, EMBASE CD/PEDIATRICS, EXCERPTA MÉDICA, INDEX MEDICUS,
ÍNDICE MÉDICO LATINOAMERICANO, LILACS, MEDLINE, SCIENCE CITATION INDEX, ULRICH, EBSO.



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Tarifas de suscripción anual 2003

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 dlls.
Personal:	\$ 155.00 dlls.

*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.

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: 044-55-3077-47-54

E-mail: karmenta@nietoeditores.com.mx

FEDERACIÓN MEXICANA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Actividades regionales para el año 2004

REGIÓN	REUNIÓN	FECHA	SEDE	PRESIDENTE COMITÉ ORGANIZADOR
I	XI	JUNIO 23-25	México, D.F.	DR. CARLOS QUESNEL GARCÍA BENÍTEZ Dirección: Baja California 311, Col. Hipódromo C.P. 61000, México, D.F. Informes e inscripciones: Tel. 01 (55) 5515 3668 • 01 (55) 5272 7209 Fax 01 (55) 5516 8158 Correo electrónico: amgo@prodigy.net.mx
II	XIII	MARZO 18-20	San Luis Río Colorado, Sonora	DR. HONORATO MEDRANO SAAVEDRA «Clínica Centro de Especialidades Médicas» Dirección: Av. Quino 12 y 13, P.B. Consultorio 101. Informes 01 (6535) 34 08 80 Correo electrónico: dmedrano@telnor.net
III	XII	ABRIL 22-24	Guasave-Guamúchil, Sinaloa	DR. CARLOS GUILLERMO YAC CASTRO Dirección: -Francisco I. Madero 719, Col. Centro, C.P. 81000, Guasave, Sinaloa Informes e inscripciones: 01 (68) 7872 0057
IV	XIV	MAYO 14-16	Matamoros, Tamaulipas	DRA. DELIA PATRICIA VILLAREAL DE LOS ÁNGELES Dirección Alhelies 38, entre calle Primera y Segunda, Col. Jardín, C.P. 87330, Matamoros, Tams. Informes: 01 (868) 8 12 56 74 01 (868) 8 13 03 84 Dr. Eduardo Castillo V. Correo electrónico: patyvillareal@prodigy.net.mx
V	XIII	ABRIL-MAYO 29-01	Uruapan, Michoacán	DR. RAFAEL ZARAGOZA ARRIAGA Dirección: Informes e inscripciones: Tel. 01 (452) 52 4 44 47 • 01 (452) 52 7 07 33, Dr. Rodríguez y 01 (452) 52 4 80 30, Dr. Sepúlveda)
VI	55° Congreso Mexicano	NOVIEMBRE 7-12	Veracruz, Veracruz	DR. ARMANDO E. CARRERA CERVÓN Dirección: Av. Hidalgo Sur 905, Col. Centro, C.P. 90300, Apizaco, Tlax. Informes e inscripciones: Tel. 01 (24) 14 17 21 22 Fax 01 (24) 14 17 28 88 Correo electrónico: acarrera@mail.medinet.mx
VII	XIII	JUNIO 17-19	OAXACA, OAXACA	DRA. LIDIA JAVIER HERNÁNDEZ Dirección: García Vigil 317, Col. Centro, C.P. 68000, Oaxaca de Juárez, Oax. Informes e inscripciones: 01 (951) 5 16 38 36 Fax 01 (951) 5 16 04 60



Con esta edición se inicia el volumen 72 de la revista GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO con nuevo diseño gráfico de la porta y de los artículos. En estos cambios también se incluye el contenido de todos los trabajos publicados en la revista en la internet en donde a partir de este número se irán agregando las siguientes ediciones. Con ello, nuestra presencia en la red se irá acrecentando y se ampliará, sin duda, la cantidad de lectores no sólo nacionales sino internacionales. Para los autores de nuestra revista se eliminan las fronteras y crecen las posibilidades de intercambiar experiencias; así mismo, ser citados por otros autores se vuelve más factible y, en consecuencia, el nivel de impacto tiene también mayores posibilidades de incrementarse.

En este primer número del año 2004 de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MEXICO se incluyen, entre otros, dos artículos sobre terapia hormonal de reemplazo: uno que alude al vínculo de ésta con el cáncer de mama y otro que aborda la necesidad del reemplazo estrogénico como terapia preventiva de la osteoporosis postmenopáusica. El gran interés de muchos grupos de investigadores en el estudio de las repercusiones de la terapia sustitutiva hormonal nos obliga, a todos los ginecólogos, a conocer la experiencia de autores mexicanos en un campo en donde los resultados de grandes estudios están poniendo de manifiesto la necesidad de adaptar ciertas conductas terapéuticas que permitan beneficiar a la paciente con el mínimo riesgo.

Este número ofrece un interesante artículo sobre cáncer cérvico uterino, tema que es prioritario en los programas de salud del Gobierno de los Estados Unidos Mexicanos.

Con la lectura del interesante artículo escrito por el doctor don Martín Giménez Miranda hace 54 años, a propósito del empleo de la rana *Montezumae baird* en el diagnóstico biológico del embarazo, podrá apreciarse la trascendencia de los progresos de la investigación pues, hoy en día, el diagnóstico de embarazo es un procedimiento por demás sencillo y expedito cuyo valor sólo puede apreciarse conociendo cómo nuestros maestros e investigadores nos han allanado el camino para facilitar nuestro desempeño actual como ginecólogos.

CARLOS FERNÁNDEZ DEL CASTILLO

Impacto del prolactinoma en la reproducción humana

Ricardo Hurtado Amador,* Aquiles R. Ayala,* Imelda Hernández Marín*

RESUMEN

Antecedentes: los prolactinomas constituyen 60% de los tumores hipofisarios que provocan manifestaciones clínicas diversas, alteraciones hormonales y trastornos del aparato reproductor.

Objetivo: valorar la epidemiología de los prolactinomas en nuestro hospital.

Pacientes y método: se revisaron los expedientes clínicos de 32 pacientes atendidos entre 1991 y el 2001.

Resultados: veintisiete pacientes (84%) fueron del sexo femenino y 5 (16%) del masculino. La media de edad fue de $30.3 \text{ DE} \pm 1.3$ años con rango de edad entre 6 y 58 años. Los trastornos menstruales fueron la manifestación clínica más frecuente en pacientes con micro y macroadenoma, 4 (33%) pacientes con microadenoma y 2 (10%) con macroadenoma eran infértiles. Se encontró un paciente con macroadenoma y pubertad retardada y otro paciente con microadenoma y pubertad precoz. Todos los casos cursaron con hiperprolactinemia (microadenomas $X 94.5 \pm \text{DE } 96.4 \text{ ng/mL}$, macroadenomas $X 108.8 \pm \text{SD } 79.4 \text{ ng/mL}$). En ambos grupos el hipotiroidismo e hipogonadismo hipogonadotrópico fueron los diagnósticos más frecuentes pre y postratamiento. Por estudios de imagen 12 (38%) pacientes tuvieron microadenoma y 20 (26%) macroadenoma. La alteración más frecuente por estudio neurooftalmológico fue la hemianopsia bitemporal en dos pacientes (28%) con microadenoma y en 8 (44%) con macroadenoma. El tratamiento único con bromocriptina o combinado a dosis de 2.5 a 7.5 mg fue el más utilizado. Al comparar los métodos de tratamiento, la mejor evolución clínica valorada por la disminución de los síntomas se observó con el tratamiento farmacológico en cinco pacientes con microadenoma (25%) y en 3 (15%) con macroadenoma. En ambos grupos se encontró disminución significativa ($p < 0.05$) de las concentraciones séricas de prolactina postratamiento. Cinco (25%) de los 20 pacientes operados resultaron con diabetes insípida dentro de las primeras 72 horas después de la intervención. Hubo recidiva tumoral en 10 (63%) de los 16 pacientes con macroadenomas operados.

Conclusiones: en nuestro estudio los prolactinomas fueron más frecuentes en mujeres en etapa reproductiva, con predominio de macroadenomas y trastornos que repercuten en la función reproductiva, como las alteraciones menstruales, galactorrea, infertilidad, hiperprolactinemia, hipogonadismo e hipotiroidismo. Se registraron, además, trastornos en el desarrollo, como pubertad precoz y retardada. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) resultó en disminución de las concentraciones de prolactina, por lo que al no haber indicación para el tratamiento quirúrgico deben considerarse de primera elección en el tratamiento del prolactinoma.

Palabras clave: prolactinoma, tumor hipofisario, reproducción humana, hiperprolactinemia.

ABSTRACT

Aims: Prolactinomas represent a 60% of pituitary tumors with various symptoms, hormonal and reproductive abnormalities.

Objective: Assessment of epidemiology of prolactinomas in our hospital.

Patients and method: we reviewed the clinical charts of 32 patients seen throughout 1991-2001.

Results: Twenty seven patients (84%) were females and 5 (16%) males. Average age was $30.3 \pm \text{SD } 1.3$ years with a range of 6 to 58 years. Menstrual irregularities was the most frequent finding in patients with micro and macroadenoma; infertility was seen in 4(33%) patients with pituitary microadenoma and 2(10%) with macroadenoma. A patient with macroadenoma had delayed puberty and another with microadenoma isosexual precocious puberty. All cases showed hyperprolactinemia (microadenomas $X 94.5 \pm \text{SD } 96.4 \text{ ng / mL}$; macroadenomas $X 108.8 \pm \text{SD } 79.4 \text{ ng / mL}$). Hypothyroidism and hypogonadal hypogonadotropism were the most common associated diagnoses before and after treatment for both groups. Radiologic presence of microadenoma was observed in 12 (38%) patients and in 20 (26%) with macroadenoma. Bitemporal hemianopsia was the most common finding during visual field evaluation (28% microadenoma 44% macroadenoma). Pharmacologic treatment with bromocriptine (2.5 – 7.5 mg) prevailed and showed a major impact upon symptoms improvement and significant decrease of serum prolactin levels ($p < 0.05$). Only five patients out of 20 who underwent surgery developed transient diabetes insipidus. Tumor relapse was observed in 10 (63%) of 16 patients with macroadenomas that required surgery.

Conclusions: In our study prolactinomas prevailed among females in reproductive age with a higher incidence of macroadenomas. The most common alterations related to reproductive tract were menstrual irregularities, galactorrhea, infertility, hyperprolactinemia, hypogonadism and hypothyroidism. Abnormalities of puberty were also seen. Treatment with dopaminergic agonists (bromocriptine) was highly effective to decrease prolactin circulating levels.

Key words: prolactinoma, pituitary tumour, human reproduction, hyperprolactinemia.

De la totalidad de neoplasias cerebrales, 25 por ciento se diagnostican, desde el punto de vista clínico, como adenomas pituitarios. La prevalencia de prolactinomas es de 1:2, 800 hombres y de 1:1,050 mujeres, más frecuente en jóvenes que en individuos provecetos.¹ Los adenomas de hipófisis diagnosticados clínicamente representan 10 al 25 % de todas las neoplasias intracraneales.^{2,3} De éstos, los más frecuentes son los prolactinomas (hiperplasia de las células lactótroas de la glándula hipófisis) responsables del incremento en las cifras de prolactina. Los prolactinomas generalmente se diagnostican mediante estudios de imagen, como tomografía axial computada o resonancia magnética nuclear. Desde el punto de vista clínico se denominan por su tamaño: microprolactinomas, los menores de 1 cm de diámetro o macroprolactinomas si son mayores de 1 cm de diámetro.⁴ Las mujeres con prolactinoma suelen tener irregularidades menstruales, galactorrea, o infertilidad. Las anormalidades menstruales, como la oligomenorrea o amenorrea, coexisten en más del 90% de las mujeres con macroprolactinomas.⁵ La incidencia de galactorrea varía de manera muy considerable en diferentes estudios y, en promedio, se calcula que aparece en 75% de los casos.⁶ Las mujeres con prolactinomas pueden tener, además, aumento en la incidencia de hirsutismo acompañado de incremento en la concentración de andrógenos. Los hombres con prolactinoma con frecuencia muestran disminución de la libido, impotencia y ginecomastia; en pacientes con macroprolactinomas puede haber, además, hipogonadismo, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal.⁷ La cefalea y los trastornos visuales son comunes en pacientes con tumores hipofisarios, particularmente macroprolactinomas, incluso en 60.5 y 77.9%, respectivamente.

Las alteraciones visuales encontradas en pacientes con macroprolactinomas son: hemianopsia bitemporal (62%), hemianopsia unilateral temporal (26%),

quadrantopsia bitemporal (14%), atrofia óptica y disminución de la agudeza visual (39%).⁸ La disfunción hipotalámica hipofisaria es una situación que tiene vínculo con la patogénesis de los prolactinomas y consiste en la producción excesiva de prolactina, como resultado de la secreción hipotalámica inadecuada de factores inhibidores, como la dopamina. Los agonistas dopaminérgicos constituyen el tratamiento de elección en pacientes con micro y macroprolactinoma.⁹ El tratamiento quirúrgico es imperativo cuando existen pruebas de crecimiento tumoral acelerado, síndrome de hipertensión endocraneana, síndrome quiasmático, riesgo de apoplejía hipofisaria o afectación a estructuras vitales.¹⁰ Si se decide el tratamiento quirúrgico, los macroadenomas pueden recurrir de 50 al 60% y los microprolactinomas en 20% a los 4 a 5 años de seguimiento.⁸ La mortalidad reportada es del 1.6% para macroadenomas con invasión suprasilar.⁸

Por el impacto de este tipo de lesiones sobre la reproducción en el humano se decidió realizar una revisión de los tumores productores de prolactina en un grupo de población mexicana.

PACIENTES Y MÉTODO

Se efectuó un análisis descriptivo, retrospectivo, transversal, observacional y se revisaron los expedientes clínicos de 81 pacientes con diagnóstico de tumor hipofisario, atendidos en el servicio de medicina de la reproducción humana del Hospital Juárez de México, SS, de 1992 al 2001. Se incluyeron al estudio los pacientes con diagnóstico de tumor hipofisario corroborado por tomografía axial computada, resonancia magnética o estudio histopatológico, y con concentraciones séricas de prolactina > 25 ng/mL en mujeres y >17 ng/mL en hombres valorados con radioinmunoanálisis. Se excluyeron del estudio los pacientes con datos incompletos en el expediente o quienes no reunían los criterios de inclusión. De cada paciente se recopiló información de: edad, sexo, manifestaciones clínicas pre y postratamiento, cuantificación sérica de pre y postratamiento con prolactina (PRL), hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol, testosterona, hormona de crecimiento (GH), perfil tiroideo y cortisol determinados por radioinmunoanálisis, tipo de tumoración

* Departamento de biología de la reproducción humana, Dirección de investigación y enseñanza, Hospital Juárez de México, SSA, México, DF.

Correspondencia: Dr. Ricardo Hurtado Amador. Félix Berenguer, 150-7. Lomas Virreyes, 11000 México, DF.

Recibido: 12 de mayo, 2003.

Aceptado: 12 de febrero, 2004.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

según su tamaño reportado por la tomografía axial computada de cráneo o resonancia magnética nuclear de cráneo, alteraciones visuales mediante campimetría, resultados del estudio histopatológico de las piezas quirúrgicas obtenidas de los pacientes operados, tipo de tratamiento, evolución clínica de acuerdo con el tipo de tumor y las formas de tratamiento utilizadas, complicaciones, secuelas, recurrencias posquirúrgicas y mortalidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de los hallazgos clínicos y hormonales se presentan en cuadros y expresan en porcentajes. Las variaciones intra y extraensayo de las determinaciones hormonales fueron inferiores al 7%.

La información se manejó separando los grupos de pacientes con microadenomas y el de macroadenomas.

Los valores séricos de prolactina pre y postratamiento se calcularon con la prueba de la *t* de Student catalogando un valor de $p < 0.05$ ante diferencias estadísticamente significativas, los resultados se expresan en medias y desviaciones estándar.

RESULTADOS

Pacientes

Cuadro 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas pre y postratamiento de acuerdo con el tamaño del tumor

Manifestaciones clínicas	Pretratamiento				Postratamiento			
	Microadenoma (<i>n</i> = 12)		Macroadenoma (<i>n</i> = 20)		Microadenoma (<i>n</i> = 12)		Macroadenoma (<i>n</i> = 20)	
	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%
Trastornos menstruales	8	80	12	87	3	30	6	40
Galactorrea	7	87	13	76	3	25	4	20
Cefalea	4	33	11	55	2	16	13	65
Trastornos visuales	3	25	11	55	1	8	8	40
Infertilidad	4	33	2	10	4	33	2	10
Cráneo hipertensivo	0	0	5	25	0	0	0	0
Atrofia del nervio óptico	0	0	0	0	0	0	2	10
Síndrome quiasmático	0	0	3	15	0	0	0	0
Pubertad retardada	0	0	1	5	0	0	0	0
Pubertad precoz	1	8	0	0	0	0	0	0
Talla baja	0	0	1	5	0	0	1	5
Disminución de la libido	0	0	0	0	0	0	1	5
Disfunción eréctil	0	0	0	0	0	0	1	5
Hirsutismo	0	0	1	5	0	0	1	5

De un total de 81 pacientes con tumor hipofisario, sólo 32 se incluyeron al estudio, 27 (84%) eran del sexo femenino y 5 (16%) del masculino; 30 (94%) adultos, 1 (3%) adolescente y 1 (3%) niña. La media de edad fue de 30.3 años $\pm$ DE 11.3 con rango de 6 a 58 años. Las manifestaciones clínicas pre y postratamiento se señalan en los cuadros 1 y 2, respectivamente. En relación con el patrón menstrual, dos (20%) pacientes con microadenoma mostraron un patrón menstrual normal, 4 (40%) amenorrea, 3 (30%) opsomenorrea y 1 (10%) hipooligomenorrea. De las pacientes con macroadenoma, 3 (20%) tuvieron un patrón menstrual normal, 8 (53%) amenorrea, 3 (27%) opsomenorrea-amenorrea y 1 (7%) opsomenorrea; se registró hirsutismo en un caso de micro y uno de macroprolactinoma (5%).

Hallazgos hormonales

Las manifestaciones hormonales pre y postratamiento, según el tipo de tumor, se señalan en los cuadros 1 y 2, respectivamente. La media de las concentraciones séricas de prolactina pretratamiento en pacientes con microadenoma fue de $94.5 \pm$ DE 96.4 ng/mL, R 29-375 y en pacientes con macroadenoma fue de $108.8 \pm$ DE 79.4 ng/mL, R 26-300. En ambos grupos se encontró disminución significativa de las concentraciones séricas de prolactina postratamiento, $28.4 \pm$ DE 37.8 ng/mL, R 2-128 y $36.0 \pm$ DE 33.7 ng/mL, R 5-145.

Cuadro 2. Frecuencia de diagnóstico endocrino según el tamaño del tumor

Manifestaciones hormonales	Pretratamiento				Postratamiento			
	Microadenoma (n = 12)		Macroadenoma (n = 20)		Microadenoma (n = 12)		Macroadenoma (n = 20)	
	Núm. de pacientes*	%	Núm. de pacientes*	%	Núm. de pacientes*	%	Núm. de pacientes*	%
Hipogonadismo								
Hipogonadotrópico	1	5	2	10	2	16	3	15
Hipotiroidismo	0	0	3	15	1	8	7	35
Panhipopituitarismo	0	0	0	0	0	0	2	10
Hipocortisolismo	0	0	0	0	0	0	2	10
Disminución GH	0	0	2	22	0	0	2	10

* Diagnóstico de acuerdo con el análisis de las concentraciones séricas de hormonas pre y postratamiento.

Estudio de imagen

El diagnóstico por imagen en pacientes con microadenoma se realizó por TAC en seis pacientes (50%) y por RMN en 6 (50%) y en pacientes con macroadenoma el diagnóstico por imagen se realizó por TAC en 16 pacientes (80%) y por RMN en 4 (20%). En cuanto al tamaño del tumor 12 (38%) pacientes resultaron con microadenomas (11 pacientes femeninas y 1 masculino) y 20 (62%) con macroadenomas (16 pacientes femeninas y 4 masculinos).

Estudio neuroftalmológico

En 7 (58%) pacientes con microadenoma se realizó un estudio neuroftalmológico previo al tratamiento, que resultó normal en 3 (44%) pacientes; las alteraciones encontradas fueron: hemianopsia bitemporal en 2 (28%), hemianopsia binasal en 1 (14%) y cuadrantopsia temporal derecha en 1 (14%). A 18 (90%) pacientes con macroadenoma se les realizó un estudio neuroftalmológico previo al tratamiento, que resultó normal en 6 (32%) pacientes. Las alteraciones encontradas fueron: hemianopsia bitemporal en 8 (44%), hemianopsia temporal derecha en 1 (6%), cuadrantopsia 1 (6%), amaurosis 1(6%) y visión central en 1 (6%).

Estudio histopatológico

A dos (50%) de los cuatro pacientes operados por microadenoma se les realizó un estudio histopatológico que llevó al diagnóstico de adenoma hipofisario.

Modalidades de tratamiento y evolución

De 12 pacientes con microadenoma, 8 (67%) sólo se

trataron con bromocriptina, 3 (25%) sólo con cirugía y 1 (8%) paciente recibió ambas modalidades de tratamiento. Ningún paciente con microadenoma recibió radioterapia. El abordaje quirúrgico en todos los pacientes operados por microadenoma fue el transesfenoidal. De 20 pacientes con macroadenoma, 4 (20%) sólo se trataron con bromocriptina, 2 (10%) se operaron, 4 (20%) se operaron y trataron con bromocriptina, 4 (20%) recibieron tratamiento quirúrgico y radioterapia y 6 (30%) tratamiento quirúrgico con radioterapia y bromocriptina posteriormente. De los 16 pacientes operados por macroadenoma el abordaje quirúrgico en 10 (63%) fue el transesfenoidal y en 6 (37%) el transfrontal. A 12 (75%) de los 16 pacientes operados se les realizó estudio histopatológico con diagnóstico de adenoma hipofisario.

Al comparar los métodos de tratamiento, la mejor evolución clínica se distinguió por disminución de los síntomas y se observó con el tratamiento farmacológico en cinco pacientes con microadenoma (25%); en pacientes con macroadenoma se obtuvo con el tratamiento farmacológico 3 (15%) y con el quirúrgico combinado con bromocriptina en 3 pacientes (15%).

Dos pacientes con macroadenoma lograron un embarazo espontáneo, una después de un año con tratamiento farmacológico y la otra paciente sin haber recibido tratamiento. El fármaco utilizado en ambos grupos de pacientes fue la bromocriptina, en dosis de 2.5 a 7.5 mg/d. De los cuatro pacientes con microadenoma operados sólo 2 (50%) padecieron diabetes insípida transitoria. Ningún paciente posoperado por microadenoma tuvo recurrencia tumoral. De 16 pacien-

tes operados por macroadenoma, 7 (44%) sufrieron complicaciones posquirúrgicas, 5 (32%) diabetes insípida transitoria, 1 (7%) aracnoiditis y 1 (7%) un quiste aracnoideo. Diez pacientes (63%) posoperados de macroadenoma tuvieron recurrencia tumoral y 2 (16%) resultaron con atrofia del nervio óptico. Un paciente masculino con macroadenoma tuvo cinco recidivas tumorales de las cuales fue operado. Ningún paciente incluido en este estudio murió.

DISCUSIÓN

Los prolactinomas fueron más frecuentes en mujeres adultas, lo que coincide con lo reportado en la literatura.¹⁻¹¹ Los tumores de hipófisis se consideran raros en la edad pediátrica; en un estudio de 177 casos se reporta una incidencia del 1.1% en un periodo de 10 años.¹² En nuestro estudio hubo dos casos, uno en una niña de seis años con un microadenoma que se asoció con la pubertad temprana y otro en una adolescente de 12 años con un macroadenoma concomitante con talla baja, con incidencia del 6% de prolactinomas que aparecen en la edad pediátrica. Se desconoce la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada dependiente de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina (GnRh) o pubertad precoz central en niñas.¹³ Los tumores del sistema nervioso central pueden ser causa de pubertad precoz dependiente de GnRh (por ejemplo: hamartomas hipotalámicos),¹³ por lo que la asociación entre prolactinoma y pubertad precoz no sería un hecho aislado. Colao y su grupo, en un estudio de 26 pacientes con prolactinoma, encontraron un paciente puberal con microprolactinoma y talla baja.¹⁴ En nuestro estudio predominaron los macroprolactinomas en 62% de los casos, los cuales se manifestaron en 4 de los 5 pacientes masculinos. La mayor parte de los tumores secretores de prolactina en hombres son macroadenomas.¹⁵ Un paciente en nuestro estudio tuvo pubertad retardada, acudió a la consulta a los 19 años de edad. La literatura reporta al prolactinoma como causa de pubertad retardada por la supresión de la secreción pulsátil de gonadotropinas ocasionada por compresión o destrucción local de la glándula hipófisis.^{16,17} Con frecuencia, en las mujeres los adenomas lactótrofos son microadenomas; su prevalencia es alta en la población, pueden tener difi-

cultad para determinarse por ser lesiones pequeñas que causan hiperprolactinemia,¹⁸ 90% son microadenomas asintomáticos y se encuentran en autopsias como lesiones menores de 3 mm.¹⁹ Una posible explicación al hecho de que en nuestro estudio los macroadenomas hayan sido más frecuentes es que la mayoría de los pacientes atendidos en nuestro servicio de biología de la reproducción son enviados luego de haber sido operados en el departamento de neurocirugía, en donde regularmente los tratan por tener tumores grandes. Los trastornos menstruales, del tipo amenorrea y galactorrea, según la literatura,^{5,6-11} predominan en mujeres con prolactinomas, hecho que coincide con los datos encontrados en nuestro estudio.

La cefalea y las anomalías visuales son manifestaciones frecuentes en pacientes con prolactinomas.^{2-11,20} La cefalea fue una manifestación clínica que predominó pre y postratamiento en nuestro estudio. La hemianopsia bitemporal se presentó en 25% de los pacientes; fue la alteración visual más frecuente encontrada en nuestro grupo de estudio. La hemianopsia bitemporal traduce la manifestación de un síndrome quiasmático, que es una indicación para tratamiento quirúrgico.¹⁰ Tres pacientes en nuestro estudio tuvieron síndrome quiasmático, todos padecían macroadenomas, dos mujeres y un hombre. Cinco pacientes tuvieron hipertensión endocraneana, que es otra indicación para el tratamiento quirúrgico,¹⁰ tres pacientes eran hombres y dos mujeres, todos con macroadenoma. Estos ocho pacientes con urgencia quirúrgica se intervinieron quirúrgicamente. Cuatro pacientes con microadenomas se operaron pero en ninguno de ellos existía aclaración de la indicación quirúrgica.

Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de elección, tanto para los micros como macroprolactinomas. Estos fármacos reducen el tamaño de los tumores y muchas veces las concentraciones de prolactina regresan a límites normales. También pueden originar mejoría en los campos visuales⁹⁻²¹. En nuestro estudio, el tratamiento farmacológico fue el más frecuente y el que tuvo mejor efecto en pacientes con micro o macroadenomas. El tratamiento con bromocriptina a dosis habituales de 2.5 a 7.5 mg normaliza las concentraciones de prolactina en 80% de los pacientes y restaura la función gonadal en 85%.²²

La infertilidad vinculada con la hiperprolactinemia se reporta con una frecuencia del 60 al 80%.²² En nuestro estudio, cuatro pacientes con microadenoma y dos con macroadenoma resultaron infértiles (18%); este porcentaje quizá se deba a que las pacientes no acuden a nuestro servicio sólo por infertilidad. Una paciente se embarazó espontáneamente luego del tratamiento con bromocriptina y otra se embarazó sin tratamiento. En ambas, el diagnóstico de tumor hipofisiario se realizó a principios de la gestación; tenían macroadenoma pero sin complicaciones durante el embarazo y parto: lograron hijos sanos. La cirugía por vía transesfenoidal es el tratamiento ideal para microadenomas y para macroadenomas no invasores; tiene un índice de curación cercano al 70 y 50%, respectivamente, y su efecto destructivo es menor.⁹

La cirugía transesfenoidal fue la más utilizada en nuestro grupo de estudio, así como la que tuvo mejor evolución clínica combinada con el uso de agonistas dopaminérgicos en pacientes con macroadenoma. La diabetes insípida transitoria fue la complicación posquirúrgica más común en nuestros pacientes estudiados, hecho que coincide con los datos encontrados en la literatura.²³ Las alteraciones hormonales más comunes en ambos grupos, de acuerdo con el análisis de las concentraciones séricas pre y postratamiento, fueron el hipotiroidismo y el hipogonadismo hipogonadotrópico, lo cual coincide con otros estudios.⁷ En este estudio se registraron dos casos de hirsutismo relacionados con prolactinomas y aun cuando se observó hiperandrogenismo, que puede verse conjuntamente con hiperprolactinemia, la relación causa efecto dista de ser clara. El porcentaje de recidiva tumoral fue del 63% en pacientes con macroadenoma, cifra que corresponde a datos encontrados en la mayor parte de los estudios;⁸ en el nuestro, un paciente fue intervenido quirúrgicamente cinco veces debido a recidivas tumorales, por lo que quizá en el hombre la evolución del tumor sea más agresiva en comparación con la mujer, hecho que coincide, también, con la elevada incidencia de macroadenomas en pacientes masculinos reportados en este y otros estudios.¹⁵

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, los prolactinomas tuvieron un

impacto considerable en la salud reproductiva, pues se manifestaron con más frecuencia en mujeres en dicha etapa cronológica, con predominio de macroadenomas en ambos sexos. Ocasionaron disfunción o falla del eje hipotálamo-hipófisis-gónada manifestado mediante alteraciones clínicas diversas, como trastornos menstruales, galactorrea e infertilidad en las mujeres y disminución de la libido y disfunción eréctil en los sujetos masculinos. Los prolactinomas se relacionaron, también, con trastornos en el desarrollo, como pubertad precoz o pubertad retardada. La cefalea y los trastornos visuales fueron manifestaciones clínicas encontradas con frecuencia en uno y otro sexo en pacientes con macroprolactinoma y que repercutieron directamente en la calidad de vida de los pacientes. Se manifestaron alteraciones hormonales, como hipogonadismo hipogonadotrópico e hipotiroidismo, ya sea como repercusión directa del tumor sobre la glándula hipófisis o como secuela de un tratamiento quirúrgico empleado para reseca el tumor. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos mostró disminución significativa de las concentraciones de prolactina y menor cantidad de síntomas, por lo que deben considerarse de primera elección en pacientes con micro y macroprolactinomas, siempre y cuando no exista indicación para el abordaje quirúrgico. Al decidirse por la cirugía hay que considerar la posibilidad de diabetes insípida transitoria y elevada recurrencia tumoral en pacientes con macroprolactinomas.

REFERENCIAS

1. Asa SL. The pathology of pituitary tumors. *Endocrin Metab Clin North A* 1999; 28:13-38.
2. Gsponer J, Tribolet De N, Déruaz Jean- Pierre, Janzer R, Uské A, Mirmanoff R Oliver, Raymond MJ, Rey F, Temler E, Gaillard RC, Gomez F. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. *Medicine* 1999; 78:236-69.
3. Scheithauer BW. Surgical pathology of the pituitary: The adenomas. Part 1. *Pathol Annu* 1984; 19:317-74.
4. Rebar RW. Following patients under treatment for hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44:1100-104.
5. Crosignani PR, Molitch M, Olive D, Rebar R, Sanfilippo J, Webster J, Zacur H. Guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44:110-14.
6. Martin TL, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrin Metab* 1985; 60: 855-58.
7. Carter JN. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in twenty-two men. *N Engl J Med* 1978; 299: 847-52.

8. Oruckaptan HH, Senmevsim O, Ozcan OE, Ozgen T. Pituitary adenomas: Results of 648 surgically treated patients and review of the literature. *Surg Neurol* 2000; 53:21 1-19.
9. Shimon I, Melmed S. Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med* 1998; 129:472-83.
10. Howard A. Indications for surgery in the treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44:1127-31.
11. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44:1085-90.
12. Agarwal A, Mahapatra AK, Sharma MC. Pituitary tumours. *Indian J Pediatric* 1998; 65: 107-14.
13. Merke DP, Cutler GB. Evaluation and management of precocious puberty. *Arch Dis Child* 1996; 75: 269-71.
14. Colao A, Loche S, Cappa M, Di sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G, Lombarda G. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical. Presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2777-80.
15. Danila DC, Klibanski A. Prolactin secreting pituitary tumors in men. *Endocrinologist* 2001; 11:105:11.
16. Chambers TL, Buchanan ChR. Abnormalities of growth and development in puberty. *JR Coll Physicians Lond* 2000; 34: 141-46.
17. Lafferty AR, Chifousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4317-23.
18. Hyperprolactinemia: When is a prolactinoma not a prolactinoma? (editorial) *Lancet* 1987; 8540:1002-04.
19. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselect autopsy series. *N Engl J Med* 1981; 3:228-47.
20. Trautman JC, Laws ER. Visual status after transsphenoidal surgery at the Mayo Clin Am J Ophthalmol 1983; 96: 200.
21. Olive D. Indications for Hyperprolactinemia therapy *J Reprod Med* 1999; 44:1091-94.
22. Crosignani PR. Management of hyperprolactinemia in infertility *J Reprod Med* 1999; 44:1116-20.
23. Webster J. Dopamine agonist therapy in hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44:1105-10.

El 10% de todas las tumoraciones intracraneales son hipofisiarias y constituyen una de las causas más frecuentes de hiperprolactinemia. Generalmente estas tumoraciones son *prolactinomas*, secretores exclusivamente de PRL, y más raramente se trata de tumores productores también de GH o de TSH. Cualquier tumoración hipofisiaria, productora o no de PRL, puede causar una hiperprolactinemia al comprimir el tallo hipotalamohipofisiario y dificultar la llegada del efecto inhibitor de la dopamina. Ésta sería la causa de la hiperprolactinemia que acompaña a tumores no funcionantes, tales como los craneofaringiomas o adenomas cromófobos, que generalmente se diagnostican por la compresión que producen de las estructuras vecinas, antes que por la hiperprolactinemia en sí. Entre este grupo encontramos *síndrome de la silla turca vacía*, que se describe en el capítulo de patología hipofisiaria.

Reproducido de: Vanrell Barbat C, Espinós Gómez J, Calaf Alsina J. Hiperprolactinemia. En: Cabero Roura L, ed. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Tomo 2. Madrid: Médica Panamericana, 2003; pp: 1332-343.

Terapia de reemplazo hormonal y cáncer de mama. Estudio de casos y controles

María Antonia Basavilvazo Rodríguez,* Alfonso Díaz Quiroz,** Roberto Lemus Rocha,* Leobardo Ángeles Victoria,*** Arturo Zárate,**** Marcelino Hernández-Valencia*****

RESUMEN

Antecedentes: el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en la mujer y la primera causa de mortalidad después de los 35 años de edad. Es una enfermedad multifactorial porque en su aparición influyen factores genéticos, dietéticos y endocrinos. En relación con los últimos, a la terapia de reemplazo hormonal (TRH) se le han asignado efectos benéficos y riesgo para cáncer de mama, pues la existencia de receptores estrogénicos en las células neoplásicas hace pensar que los estrógenos y otras hormonas sexuales son un factor promotor de este cáncer.

Objetivo: determinar la asociación de la terapia de reemplazo hormonal, a través de la razón de momios, como factor de riesgo en la incidencia del cáncer de mama, en mujeres del servicio de oncología ginecológica.

Pacientes y método: estudio descriptivo efectuado con 250 pacientes que recibían TRH. Se consideran casos las pacientes con cáncer de mama confirmado por estudio histopatológico y controles las pacientes sin cáncer de mama. Para el análisis estadístico se tomó la media de ocurrencia con el uso de la razón de momios, con intervalo de confianza del 95%, con prueba de la χ^2 de Mantel-Haenszel, para un valor significativo de $p < 0.05$.

Resultados: en 100 de las 250 pacientes estudiadas se confirmó el diagnóstico de cáncer de mama, 60 pacientes (37.5%) usaron TRH durante una media de tres años y 40 pacientes (44.4%) no recibieron TRH (casos). Las otras 150 pacientes no tuvieron cáncer de mama, 100 de éstas usaron TRH y 50 pacientes no fueron tratadas con TRH (controles). El análisis estadístico de las variables de estudio mostró que la TRH tiene una razón de momios de 0.75 (IC 95% 0.62-1.15) $p = 0.28$, la lactancia materna con razón de momios de 0.68 (IC 95% 0.59-1.08) $p = 0.05$, la multiparidad con razón de momios de 0.42 (IC 95% 0.16-1.87) $p = 0.26$, obesidad con razón de momios de 1.67 (IC 95% 0.99-1.54) $p = 0.05$, antecedentes familiares con razón de momios de 1.23 (IC 95% 0.83-1.54) $p = 0.05$.

Conclusiones: estos resultados muestran que no existe una asociación directa entre la terapia de reemplazo hormonal y el cáncer de mama. Por lo tanto, siempre que se toma la decisión de prescribir TRH deben considerarse, individualmente, los posibles riesgos y beneficios en cada paciente. Además, valorar la información de la mastografía, hacer exploración física frecuente, autoexploración y el uso de TRH durante menos de cinco años.

Palabras clave: cáncer, mama, TRH, obesidad, lactancia

ABSTRACT

Aims: Breast cancer is the second more frequently neoplasia in the woman and the first cause of mortality after 35 years old. It is considered a multifactorial illness, since is influenced for genetic, dietary and endocrine factors. Among these, hormonal replacement therapy (HRT) have been assigned benefits effect, as well as risks to increase the breast cancer incidence, because presence of estrogens receptor in the neoplasia cells makes think that the estrogens and other sexual hormones constitute a factor promoter of this cancer.

Objective: The objective of this study was to determine the association of HRT as risk factor in the incidence of breast cancer, in women from oncology-gynecological service.

Patients and method: Was carried out this descriptive study in patients that used HRT, considering as cases patients with breast cancer confirmed by histopathological study and controls the patients without breast cancer. To statistical analysis took mean occurrence using the momios reason (MM), with confidence interval of 95% (CI), and χ^2 test of Mantel-Haenszel, for a significant value of $p < 0.05$.

Results: Were included successively 250 patients, in 100 of these were confirmed diagnosis of breast cancer, 60 patients (37.5%) used HRT with mean of 3 years and 40 patients (44.4%) did not use HRT (Cases), the other 150 patients did not have breast cancer, 100 of these used HRT and 50 patients did not use HRT (Control). The statistical analysis showed that the HRT had a MM 0.75 (IC 95% 0.62-1.15) $p = 0.28$, the maternal nursing with MM 0.68 (IC 95% 0.59-1.08) $p = 0.05$, the multiparity with MM 0.42 (IC 95% 0.16-1.87) $p = 0.26$, obesity MM 1.67 (IC 95% 0.99-1.54) $p = 0.05$, familial history with MM 1.23 (IC 95% 0.83-1.54) $p = 0.05$.

Conclusions: These results show that does not exist a direct association between HRT and breast cancer. Therefore, whenever takes the decision to use the HRT should be considered the possible risks and benefits individualizing the patient, also the mammography should be present in mind, same that frequent physical examination, autoexploration and the use of HRT smaller to 5 years.

Key words: cancer, mama, HRT, obesity, nursing

En México, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar como causa de muerte general femenina y la primera causa de mortalidad en las mujeres mayores de 35 años de edad, con una frecuencia de 10.8% y de 16.4%, respectivamente, del total de cánceres en la mujer.^{1,2} Se han identificado múltiples factores que se relacionan con este padecimiento, entre los que destacan los factores genéticos, dietéticos y endocrinos, incluido recientemente el uso de anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal (TRH), a la que se le han atribuido efectos benéficos por su protección contra enfermedades cardiovasculares y osteoporosis, así como efectos adversos por aumentar la incidencia de cáncer.³⁻⁵

El mecanismo por el que los estrógenos se vinculan con mayor riesgo de cáncer quizá se deba a la estimulación del tejido mamario anormal; es decir, que actúan como mitógenos; por lo tanto, su acción es más de promoción que de iniciación.⁵⁻⁹ En las mastografías se observa que la TRH aumenta la densidad y nodularidad mamaria en 10 al 70% y aún mayor cuando se administran en forma continua estrógenos combinados con progesterona.^{10,11} Está demostrado que la intensidad de la acción estrogénica varía según las diferentes etapas de la vida de la mujer. Es más intensa durante la menarquia y la perimenopausia, situación que se conoce como ventana de Koreman¹² y que conduce a un ligero aumento del cáncer de mama en mujeres de 35 años que tomaron anticonceptivos durante más de cinco años antes de los 20 años de edad.¹³⁻¹⁷ También se ha mencionado que el pronóstico es mejor y la mortalidad menor en usuarias de TRH, debido a que éstas son pacientes con más atención en su control médico; por lo tanto, el cáncer mamario se detecta en etapas iniciales, situación que sucede con menos frecuencia en las no usuarias.^{18,19} Este estudio se efectuó con el propósito de determinar la fuerza de

asociación, a través de la razón de momios, de la TRH como factor de riesgo en la incidencia del cáncer de mama.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo de casos y controles de pacientes que acuden al Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se incluyeron en forma secuencial, como grupo de casos, las pacientes con cáncer de mama que acudieron al servicio de ginecología oncológica, sitio al que se envían de los hospitales de referencia de segundo nivel, para diagnóstico y atención integral, quienes tienen sospecha de cáncer. Además, se incluyeron como controles pacientes sin cáncer de mama, con los mismos criterios de inclusión para el grupo de casos: edad entre 50 y 70 años, derechohabientes del IMSS y sin tratamiento previo para el problema específico de la mama. Ambos grupos se integraron con pacientes que recibieron TRH (0.625 mg/d de estrógenos conjugados) y pacientes sin terapia de reemplazo hormona y cáncer de mama. El diagnóstico se realizó con estudio histopatológico por biopsia del tejido mamario afectado.

En una hoja de recolección de datos codificada se registraron las características sociodemográficas de cada paciente, que incluían los antecedentes médicos y quirúrgicos, así como los de su vida reproductiva. Además, se incluyeron los antecedentes: familiares de neoplasias, personales de obesidad, ginecoobstétricos de menarquia, menopausia, embarazos, partos, cesáreas, abortos, lactancia, terapia de reemplazo hormonal, tiempo de uso, tipo de terapia e indicación de la misma. En el análisis estadístico se tomó como estimador la media de ocurrencia a través de la razón de momios, para un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), con prueba de χ^2 de Mantel-Haenszel, así como significado estadístico con valor de $p < 0.05$. Las variables de estudio se analizaron con el programa SPSS, versión 10.

Debido a que es un estudio en humanos se solicitó carta de consentimiento informado a cada paciente, quienes fueron informadas de las características y objetivos del estudio, con el compromiso de manejar confidencialmente la información sólo por los investigadores con fines estadísticos. El estudio lo evaluó el comité de ética del hospital.

* Jefatura de Investigación y Educación Médica.

** Residente de ginecología y obstetricia.

*** Becario de investigación CONACYT.

**** Investigador IMSS y SIN.

Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3, Centro Médico Nacional La Raza y Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México, DF.

Correspondencia: Dr. Marcelino Hernández Valencia.

Teléfono y fax. (+52) 55 5627-6913

e-mail: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

RESULTADOS

Se incluyeron 250 pacientes en forma consecutiva, el primer grupo se integró con 100 pacientes que tuvieron diagnóstico de cáncer de mama, con edad entre 50 y 70 años (60.2 ± 5.5 M $\pm$ DE), 60 pacientes recibieron TRH durante al menos un año y máximo cinco años, con promedio de tres años; las otras 40 pacientes no recibieron TRH (casos). El segundo grupo se integró con 150 pacientes sin cáncer de mama, con límite de edad entre 50 y 70 años (57.7 ± 5.3 DE), de este grupo, 100 pacientes también recibieron TRH durante uno a cinco años; las otras 50 pacientes no recibieron TRH (controles). El diagnóstico de cáncer de mama se estableció por confirmación histopatológica realizado en la unidad de patología del hospital.

Las características de las pacientes que recibieron terapia de reemplazo hormonal, consideradas como un solo subgrupo, mostraron una media para la menarquia de 12.8 años, 4.1 embarazos, 2.7 partos, 0.75 cesáreas, 0.5 abortos y 47.5 años a la menopausia. Las pacientes de ambos grupos que no recibieron TRH se distinguieron por tener una media para la menarquia de 12.9 años, 3.6 embarazos, 2.6 partos, 0.5 cesáreas, 0.4 abortos y 49.6 años a la menopausia; estos datos demuestran la homogeneidad de los grupos (cuadro 1).

Cuadro 1. Comparación estadística de las características gineco-obstétricas de ambos grupos de estudio de acuerdo con el uso de TRH, resultados presentados como promedio y desviación estandar.

Características	Mujeres que usaron TRH	Mujeres que no usaron TRH	p
Edad de la menarca	12.8+1.6	12.9+1.2	NS
Embarazos	4.1+0.8	3.6+1.1	NS
Partos	2.7+0.4	2.6+0.5	NS
Cesáreas	0.7+0.3	0.5+0.1	NS
Abortos	0.5+0.1	0.4+0.1	NS
Edad de la menopausia	45.5+2.1	47.6+1.8	NS

p = significado estadístico, NS = no significativo

La distribución por tiempo de recepción de la terapia de reemplazo hormonal para las 160 mujeres, incluidos los dos grupos de estudio, fue de un año en cinco mujeres (3.1%), dos años en 58 mujeres, con el

mayor porcentaje (36.3%), durante tres años 49 mujeres (30.6%), cuatro años en 34 mujeres (21.3%) y cinco años 14 mujeres (8.8%) (figura 1).

El cáncer de mama tuvo una distribución, con base en el diagnóstico, de 60 mujeres que recibieron TRH (37.5%) y 40 mujeres (44.4%) que no la recibieron. En las 100 mujeres que recibieron TRH (62.5%) y en las otras 50 mujeres que no la recibieron (55.6%) no se registraron casos de cáncer de mama (figura 2).

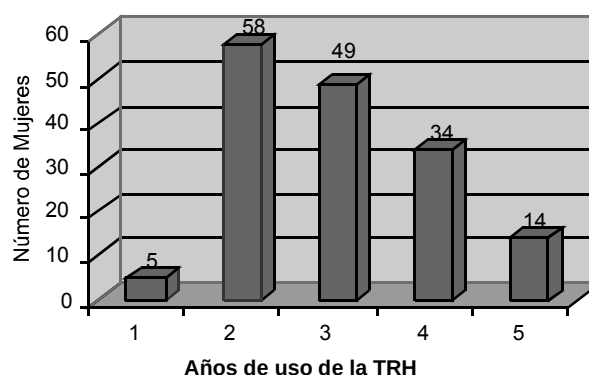


Figura 1. Tiempo en años en que las mujeres de ambos grupos recibieron terapia de reemplazo hormonal. Sesenta pacientes del primer grupo que recibieron TRH y padecieron cáncer de mama, y 100 pacientes del segundo grupo que no recibieron TRH y no tuvieron cáncer de mama. Se incluyen las 160 mujeres que recibieron TRH.

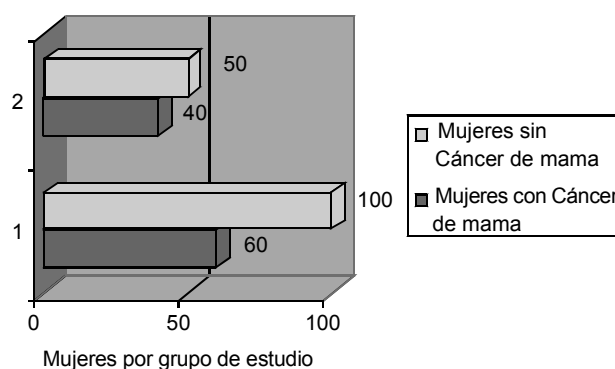


Figura 2. Distribución del diagnóstico de cáncer de mama por grupo de mujeres que recibieron TRH y mujeres que no la recibieron. El 37.5% de las mujeres que recibieron TRH y 44.4% de quienes no la recibieron resultaron con cáncer de mama, lo que muestra porcentajes cercanos entre sí e independientes del tratamiento con TRH.

El análisis estadístico de las variables de estudio y las características de ambos grupos muestran su correlación con el cáncer. Se observó que la aplicación de TRH (RM 0.75, IC 95% 0.62-1.15, $p = 0.28$), la lactancia materna

(RM 0.68, IC 95% 0.59-1.08, $p=0.05$) y la multiparidad (RM 0.42, IC 95% 0.16-1.87, $p=0.26$), no se vincularon con el riesgo de cáncer de mama, pues la razón de momios no alcanzó la unidad.

En la población estudiada, el riesgo de cáncer de mama se asoció con más frecuencia a la obesidad (RM 1.67, IC 95% 0.99-1.89, $p=0.05$) y al antecedente heredo-familiar de cáncer de mama (RM 1.23, IC 95% 0.83-1.54, $p=0.05$). En cuanto al diagnóstico de cáncer de mama en las 100 mujeres que lo padecieron, tuvo una distribución por estadios como se muestra en la figura 3, donde ocupó el porcentaje más alto el estadio IIIB con 36%.

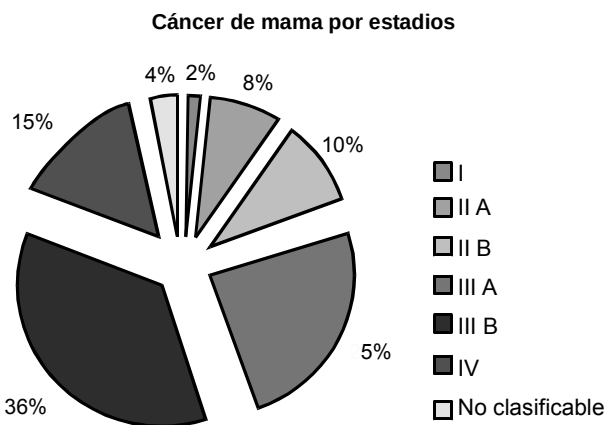


Figura 3. Diagnóstico de cáncer de mama por estadios y porcentaje de distribución de las 100 mujeres con esta enfermedad; 60 recibieron TRH y 40 no.

DISCUSIÓN

La disminución de la producción de estrógenos en la mujer en la etapa del climaterio repercute en casi todo su organismo y se manifiesta con síntomas muy variados. A largo plazo, esta deficiencia hormonal puede provocar graves complicaciones. Por ello, la terapia de reemplazo hormonal resulta necesaria en muchos casos para corregir los síntomas de la menopausia y disminuir los riesgos a largo plazo, como la osteoporosis y los problemas cardiovasculares.

El cáncer de mama tiene mayor incidencia a partir de los 40 años, con un pico máximo a los 65 años de edad. Aunado a lo anterior, la TRH generalmente se indica a mujeres de edad media, quienes sufren los efectos adversos años después, hecho que coincide con la edad de

mayor incidencia de cáncer de mama. Un mínimo aumento se refleja como un gran impacto. Las hormonas endógenas también tienen un papel importante en relación con el riesgo de cáncer de mama; se sabe que la menarquia temprana y la menopausia tardía aumentan este riesgo. En nuestro estudio, la edad temprana y la menopausia tardía no fueron significativas, su frecuencia fue mínima: 0.3 y 0.5%, respectivamente, aunque en otros estudios estos antecedentes han sido relevantes como factores de riesgo para cáncer de mama.^{4, 20, 21}

La aplicación de terapia de reemplazo hormonal durante cinco años ó más ha demostrado un incremento significativo del riesgo de cáncer de mama.^{15-17, 22} En nuestro estudio, la población que recibió TRH lo hizo durante un promedio de tres años, aunque la recepción de ésta durante diez años ó más se ha relacionado con un incremento leve, pero estadísticamente significativo, de este tipo de cáncer.^{15, 16} Otros estudios señalan que el régimen hormonal basado en estrógenos y progestágenos aumenta el riesgo de cáncer de mama, más que el régimen a base de estrógenos solos.²³⁻²⁵

Para algunos investigadores, la lactancia materna no tiene relación con el cáncer de mama;²² otros autores le confieren un efecto protector.^{20, 21} En nuestra población de estudio, la lactancia materna fue positiva en 110 mujeres (68.8%) que recibieron TRH y en 55 mujeres (61.1%) que no la recibieron, donde encontramos una RM 0.68, lo que indica una tendencia protectora para cáncer de mama, ya que no se alcanzó la unidad para considerarlo riesgo significativo.

La multiparidad en las mujeres estudiadas tuvo una razón de momios de 0.42, con valor de $p = 0.26$; en cambio, a la nuliparidad se le atribuye un riesgo relativo tres a cuatro veces mayor para cáncer de mama,^{3, 21, 22} hecho que reafirma a la nuliparidad como factor de riesgo. La obesidad y el cáncer de mama se relacionan por diversos mecanismos, entre ellos la conversión periférica en el tejido graso de androstenediona en estrona y al consumo de alimentos con alto contenido de grasas animales,^{3, 21, 22} lo cual coincide con lo reportado anteriormente.

El riesgo de cáncer de mama asociado con el antecedente heredo familiar de primer grado (madre o hermana) incrementa significativamente este riesgo.^{3, 22} En la población analizada fue un factor significativo con una razón de momios de 1.23, $p<0.05$, lo que con-

firmó que el antecedente heredo familiar representa mayor riesgo para cáncer de mama.

En la bibliografía mundial no existe una conclusión precisa en relación con el vínculo entre la terapia de reemplazo hormonal y el cáncer de mama. Al igual que en nuestro estudio, se encuentra una RM 0.75, IC 95% 0.62-1.15, con una $p = 0.28$. Esto se debe a que existen diversas variables, como el tipo de preparado, dosis y tiempo menor a cinco años que los muestran como no significativos en algunos estudios. Además, el gran número de estudios contradictorios que existe sobre el tema no permite realizar un adecuado manejo estadístico para conformar un metaanálisis. La mayoría de las pacientes (80%) de este estudio se diagnosticaron en estadios avanzados de la enfermedad, lo que determina un alto costo en cuanto a pérdidas humanas y económicas y destaca la importancia de la detección temprana.

Con base en nuestros resultados se concluye que el uso de terapia de reemplazo hormonal con estrógenos naturales no es un factor de riesgo directo para llegar a padecer cáncer de mama. Sin embargo, siempre que se tome la decisión de prescribir TRH, los riesgos y los beneficios deben analizarse objetivamente, además de considerar a la paciente como única. Esto resulta particularmente problemático cuando se prescribe tratamiento para controlar los síntomas del climaterio y evitar las complicaciones de esta etapa de la vida, sabiendo que los beneficios potenciales se sitúan en el futuro lejano y que los efectos adversos, como el cáncer de mama, son aún inciertos. La mortalidad por cáncer de mama en mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal es menor que en las que no la reciben, quizá por una mayor vigilancia médica o una biología tumoral más benigna en los tumores dependientes de estrógenos. Se recomienda hacer una mastografía en las mujeres a quienes se va a indicar la TRH, considerando que si es negativa no debe subestimarse el cáncer de mama por ser un padecimiento multifactorial y, por lo tanto, debe llevarse en nuestras pacientes un adecuado control y realizar una exploración física minuciosa frecuente, además de la autoexploración con una técnica correcta e informar con suficiencia lo que se conoce de la terapia de reemplazo hormonal. Cuando ésta se prescriba se deberá considerar por un periodo menor a cinco años.

AGRADECIMIENTOS

Reconocemos la participación en el desarrollo de este estudio de todo el personal médico en formación y adscritos, así como de enfermería de los servicios de consulta externa, oncología y patología. También hacemos extensivo nuestra gratitud a los directivos del Hospital de Ginecoobstetricia número 3 por impulsar y apoyar la difusión de los trabajos de investigación en nuestra institución. Además, al Sistema Nacional de Investigadores por su apoyo a tres de los investigadores.

REFERENCIAS

1. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México. Secretaría de Salubridad, 1997.
2. Dirección General de Estadística: base de defunciones 1979-1994. México, DF. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, 1996.
3. McPherson K. Breast Cancer. Epidemiology, Risk Factors and Genetics. Br Med J 1994; 309:1003-6.
4. Ángeles VL, Hernández Valencia M, Ochoa R, Saucedo R, Zárate A. Efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre los marcadores bioquímicos de remodelación ósea y el eje somatotrópico en la postmenopausia. Acta Med Grupo Ángeles 2003; 1:17-21.
5. Sherman KJ, Daling JR, McKnight B, Chu J. Hormonal factors in vulvar cancer, a case-control study. J Reprod Med 1994; 39: 857-61.
6. Theriault RL. Hormone Replacement Therapy and breast cancer: an overview. Brit J Obst Gyn 1996; 103:87-91.
7. Rodríguez-Cuevas S, Macías Martínez CG, LabastidaAlmendaro S. Cáncer de mama en México. ¿Es una enfermedad de mujeres jóvenes? Ginecol Obstet Mex 2000; 68:185-190.
8. Miller WR, Langdo S. Steroid hormones and cancer. Lessons from experimental systems. Eur J Surg Oncol 1997; 23:72-86.
9. Salazar EL, García MO, Ávila A. Factores de riesgo y correlación con algunos marcadores tumorales en la incidencia de cáncer de mama en pacientes pre y postmenopáusicas. Ginecol Obstet Mex 1998; 66:263-66.
10. Lonning PE, Helle SI, Johannsen DC. Influence of plasma estrogen level in the long of the disease-free interval y postmenopausal women with breast cancer. Breast Cancer Res Threat 1996; 39: 335-341.
11. Cohen. Effect of hormone replacement therapy on cancer detection of mammography. Lancet 1997; 349: 1624-1625.
12. Koreman SG. Estrogen window hypothesis of etiology of breast cancer. Lancet 1980; 700-701.
13. Ekblom A, Hsieh CC, Lipworth L. Intrauterine environment and breast cancer risk in women. A population based study. J Natl Cancer Inst 1997; 88: 71-76.
14. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of randomized trials. Lancet 1998; 351:1451-67.
15. Risch HA, Home GR. Menopausal hormone usage and breast cancer in Saskatchewan: a record linkage cohort study. Am J Epidemiol 1994; 139:670-83.
16. Colditz GA, Hakinson SE, Hunter DJ. The use of estrogens and progestin and the risk of breast in postmenopausal women. N Engl J Med 1995; 322:1259-93.
17. Schuurmann AG, Van der Brandt PA, Goldbohm RA.

- Exogenous Hormones and the risk of postmenopausal breast cancer: results from the Netherlands cohort study . Cancer case control 1995;6:416-27.
18. Sturrgeron SR, Schairer C, Brinbton LA. Evidence of healthy estrogen user survior effect in BCDDP. Breast cancer detection and demonstration project. Epidemiology 1985; 6:207-8.
 19. Zárate A, Hernández-Valencia M. Terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas tratadas por cáncer mamario. Rev Med IMSS 2002; 40:369-71.
 20. Ewertz M. Risk factors for breast cancer and their prognostic significance. Act Onc 1988;258: 733-734.
 21. Cruzick Kack. Woman at high risk of breast cancer . Cancer 1987;1: 5-25
 22. MacMahon B, Cole P. Etiology of human breast cancer: A reviwe. J Natl Cancer Inst 1973;50:21-42.
 23. Sillero A, Delgado M. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a metaanalysis. Obstet Gynecol 1992; 79:286-94.
 24. Coldit G. The use of estrogens and progestin and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Eng J Med 1995; 332:1589-93.

Si aceptamos que el CM es hormonodependiente parece ilógico administrar THS a mujeres que han tenido este tumor, y así, mientras la opinión general es que el THS incrementará el riesgo de recurrencia de CM, no hay de hecho datos que apoyen esta opinión, y es más, los datos disponibles sugieren lo contrario, es decir , que habrá menos recurrencias. Efectivamente, de los 24 artículos que presentan casuística propia de pacientes con CM tratados posteriormente con hormonas esteroideas, diez no encuentran que aumente el número de recidivas del cáncer con respecto a aquellas que no fueron tratadas; uno no aporta aún resultados; ocho encuentran disminución de muertes y recidivas, tanto en las que recibieron sólo estrógenos como en las que se trataron con progestágenos, y sólo en uno hubo recurrencias en el grupo que eran receptores estrgénicos (RE) positivos.

Reproducido de: Comino Delgado, Lubián López D.Terapia hormonal sustitutiva y cáncer ginecológico. En: Cabero Roura led. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción.Tomo 2. Madrid: Médica Panamericana, 2003;pp: 1388-97.

Efectos del tratamiento de reemplazo hormonal sobre el sistema cardiovascular, el hueso y la memoria en pacientes en etapa del climaterio

Francisco Javier Zayas Jaime, * Luis Jaime ElizondoAlanís,** Marco Antonio Gaxiola Cueto,***
Esperanza Aragón Meras****

RESUMEN

Objetivo: evaluar el efecto del tratamiento de reemplazo hormonal, tipo estradiol-medroxiprogesterona y tibolona en el sistema cardiovascular, la masa ósea y la memoria en pacientes en etapa del climaterio.

Pacientes y método: se estudiaron en forma consecutiva 77 pacientes en etapa del climaterio que para este fin se dividieron en dos grupos: premenopáusicas tratadas con estradiol-medroxiprogesterona y posmenopáusicas tratadas con tibolona. En todas las pacientes se analizó el efecto de las terapias en el sistema cardiovascular, la masa ósea y la memoria. Para establecer diferencias entre los grupos, el análisis estadístico se hizo por medio de la prueba de la t de Student.

Resultados: las pacientes que recibieron estradiol-medroxiprogesterona experimentaron disminución de la presión arterial, con significado sólo para la sistólica (-10.22/-6.38 mmHg). En ambos grupos se registró un descenso significativo de las concentraciones de lípidos, colesterol y triglicéridos (-43.92 mg y -58.79 mg), sin significado para la masa ósea de la columna lumbar y el cuello del fémur (+0.68% y +0.69%) y mejora en lo relacionado con la memoria (20-22). La tibolona no produjo reducción significativa de la presión arterial (-6.93/-1.94 mmHg) pero sí de las concentraciones de colesterol (-25.83 mg y -18.15 mg) y mejoría significativa de la masa ósea sólo en el cuello del fémur (+0.13% y +0.84%), sin mejoría en la memoria (17-18).

Conclusiones: el tratamiento con estradiol-medroxiprogesterona disminuye las concentraciones de lípidos y colesterol y con tibolona mejora la masa ósea, sin beneficios en la memoria con ambos tratamientos.

Palabras clave: menopausia, tibolona, estradiol-medroxiprogesterona, colesterol, masa ósea.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of the hormone replacement therapy type estradiol-medroxyprogesterone and tibolona on cardiovascular system, bone mass and memory in the climacteric patients.

Patients and method: From January through December 2001 at the Specialties Hospital No. 1, we included 77 consecutive climacteric patients. They were divided in 2 groups: premenopause in treatment with estradiol-medroxyprogesterone and postmenopause with tibolona. We studied cardiovascular system, the bone mass and memory. The statistical analysis was by means of t Student for difference between the groups.

Results: With the estradiol-medroxyprogesterone use, the blood pressure diminished significantly just for systolic pressure (-10.2/-6.38 mmHg). Cholesterol and triglyceride, both diminished significantly (-43.92mg and -58.79mg). There is not significance for the bone mass of lumbar-spine and femoral neck (+0.68% and +0.69%) as neither in the memory test (20-22). With the tibolona use, the blood pressure was not reduced significantly (-6.93/-1.94 mmHg), with single significant reduction for cholesterol (-25.83mg and -18.15mg), presenting bone mass significant improvement just for femoral neck (+0.13% and +0.84%) and without improving in the memory test (17-18).

Conclusions: A diminution of lipids with the estradiol-medroxyprogesterone use, as well as reduction of the cholesterol and improvement of the bone mass with the tibolona use but without benefits in the memory test with both treatments.

Key words: menopause, tibolona, estradiol-medroxyprogesterone, cholesterol, bone mass

* Gineco-endocrinólogo.

** Reumatólogo.

*** Médico residente del cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

**** Auxiliar de Enfermera.

Clínica de Osteoporosis, Hospital de Especialidades número 1, Centro Médico Nacional del Noroeste, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora.

Mejor trabajo de investigación en Medicina Clínica, X Reunión Anual de Investigación en Salud, Sonora 2003.

Correspondencia: Dr. Francisco J. Zayas Jaime, Sonora 547 Sur Colonia Centro, 85000 Ciudad Obregón, Sonora.

Teléfono: 01 (644) 413 27 73

Correo electrónico: jfzayasj@prodigy.net.mx

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El climaterio es el periodo comprendido entre la madurez sexual completa y la pérdida total de la función ovárica. La menopausia es la última menstruación controlada por el ovario y ocurre, por término medio, a los 50 años. El climaterio, por lo tanto, comprende el periodo de la pre y posmenopausia. La pérdida definitiva de la función ovárica es una característica fundamental del concepto de menopausia. Este proceso normal implica la insuficiencia ovárica primaria, debida a la reducción añosa de los folículos ováricos, que provoca hipoestrogenismo con efectos perjudiciales graves en los órganos efectores de estrógenos, como el esqueleto, el sistema cardiovascular, el aparato urogenital, las mamas, la piel y el sistema nervioso central.¹

Los estrógenos protegen a las mujeres postmenopáusicas en contra de la enfermedad cardiovascular porque mejoran el perfil de lípidos, la función de la célula endotelial, la reactividad vascular y los factores hematostáticos. El Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions Trial² demostró que las mujeres que recibían terapia de reemplazo hormonal con estrógenos conjugados y progestina experimentaban una declinación importante de los valores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumento de las HDL; sin embargo, el estudio WHI demostró que el tratamiento con estrógenos conjugados más medroxiprogesterona no confería protección primaria ni secundaria.³

A partir de la menopausia, la pérdida anual de masa ósea puede ser, incluso, 4 a 6%, debido al hipoestrogenismo que distingue a esta etapa de la vida reproductiva, donde el recambio óseo (reabsorción) es mayor que la formación, resultado del equilibrio negativo de calcio. En la mayor parte de los estudios del efecto de los estrógenos en el hueso se ha observado que el tratamiento de reemplazo hormonal, con o sin progestágenos previene la osteoporosis postmenopáusica y, por lo tanto, el riesgo de fracturas.⁴

La irregularidad en la producción de estrógenos por el ovario tiene repercusiones en el estado ánimo, la memoria y los ritmos circadianos. Los estrógenos pueden ejercer un profundo efecto sobre el sistema nervioso central al mejorar el flujo sanguíneo, aumentar la síntesis de acetilcolina, estimular diversos factores de neurocrecimiento de las dendritas y las conexiones

sinápticas. Además, reducen las concentraciones de apolipoproteína E y aumentan la actividad de un inhibidor de la colinesterasa (tacrina). Diversos estudios indican que el tratamiento de reemplazo hormonal puede ser benéfico en mujeres con demencia de Alzheimer, pues tiene un efecto específico en la memoria verbal perdida en las pacientes postmenopáusicas.⁵

En todos los estudios efectuados para disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular y la pérdida de hueso se ha administrado la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos conjugados, que fueron los primeros que se utilizaron, prescritos en forma continua, junto con progestágenos, en mujeres sin histerectomía. Sin embargo, el principal inconveniente para este tratamiento de reemplazo hormonal es el sangrado uterino por carencia y la mastalgia, que son menos aceptables conforme la mujer tiene más edad. En la actualidad se dispone de diferentes estrógenos y progestágenos con distintas vías de administración: estradiol-medroxiprogesterona para la premenopausia y tibolona para la postmenopausia, éstos disminuyen los efectos adversos, son más aceptados y favorecen el apego durante el tiempo en que se prescriben.^{6,7}

Este estudio se realizó con el propósito de evaluar el efecto del tratamiento de reemplazo hormonal (estradiol-medroxiprogesterona y tibolona) en el sistema cardiovascular, la masa ósea y la memoria en mujeres en etapa del climaterio.

PACIENTES Y MÉTODO

Se trata de un estudio clínico que se realizó en la clínica de osteoporosis del Hospital de Especialidades número 1 del Centro Médico Nacional del Noroeste, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora, en pacientes en etapa del climaterio, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del 2001. Se incluyeron en forma consecutiva, no aleatorizada, pacientes en etapa del climaterio pre y postmenopáusicas entre 35 y 75 años de edad, con amenorrea secundaria de más de 12 meses de duración, con concentraciones séricas de estradiol menores de 30 pg / mL y hormona folículo estimulante mayor de 30 mU / dL con o sin útero y densitometría ósea de la columna lumbar y cuello del fémur. Se excluyó a las pacientes que no sabían leer, que estaban en tratamiento con hipolipemiantes, antitiroideos y con tratamiento

previo con estradiol-medroxiprogesterona o tibolona. Se excluyó a las pacientes que no cumplieron con el tratamiento hormonal y sus evaluaciones y quienes abandonaron el seguimiento.

Para su estudio, las pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con la ingestión de medicamentos:

Grupo 1: premenopáusicas con útero, menores de 50 años de edad, tratadas con estradiol-medroxiprogesterona que iniciaron el quinto día del sangrado tomándolo con la cena, 2 mg de estradiol (tableta blanca) durante 21 días, agregándose al decimosexto 10 mg de medroxiprogesterona (tableta azul) durante 10 días. Al suspender el medicamento sobrevenía, durante 3 a 7 días, el sangrado menstrual. Si éste tenía lugar se reiniciaba el ciclo con el mismo medicamento al quinto día del sangrado. Si no había menstruación, se reiniciaba el ciclo con el mismo medicamento al séptimo día de la suspensión. Esta medicación permaneció durante 12 meses.

Grupo 2: postmenopáusicas con o sin útero mayores de 50 años de edad, tratadas con tibolona, que iniciaron ingiriendo 2.5 mg (tableta blanca) todos los días después del desayuno, sin interrupción del medicamento. El tratamiento se prolongó durante 12 meses.

Para controlar el apego al tratamiento se elaboró una hoja de menopausia en forma de calendario en donde las pacientes tachaban, día con día, la ingestión del tratamiento y registraban el ciclo menstrual en el caso del grupo 1; además, los investigadores verificaban el llenado de estas hojas durante las consultas mensuales.

Antes del inicio del tratamiento y a los 12 meses del seguimiento, en cada paciente se analizaron las variables:

a) Evaluación del sistema cardiovascular por medio de la medición de la presión arterial, a través del esfigmomanómetro digital marca Omron, modelo HEM 402, en dos ocasiones y en lapsos diferentes de tres minutos, con la paciente sentada, relajada y con el brazo levemente flexionado a la altura del corazón. Se tomó como dato de valor la media de ambas tomas; se evaluaron la presión sistólica y diastólica en mmHg. Además, se midieron en forma sistematizada las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos en ayuno de ocho horas. (Alcycon 300 Abbott).

b) Evaluación de la masa ósea a través del reporte del índice T-score del estudio de densitometría central

de dos regiones: columna lumbar a la altura de L1–L4 y del cuello del fémur por absorciometría de rayos X de energía dual (Lunar^R modelo MD).

c) Evaluación de la memoria a través del mini-examen del estado mental (MEEN),⁸ por medio del interrogatorio directo 20 minutos antes de la consulta por parte de las enfermeras.

El análisis estadístico se hizo por medio de la prueba de la t de Student para determinar diferencias de cada variable antes y después de los tratamientos en ambos grupos, en donde se consideró significativa una $p < 0.05$.

El protocolo lo aprobó el comité de investigación clínica de nuestra institución y todas las pacientes expresaron, por escrito, su consentimiento para participar en el estudio. Se cumplió con las normas establecidas por el IMSS y las legislaciones nacionales e internacionales.

RESULTADOS

Se estudiaron 77 pacientes en etapa del climaterio: 24 premenopáusicas y 53 postmenopáusicas, con edad promedio de 47.2 años y de 55.5 años, respectivamente.

En la evaluación del sistema cardiovascular, la presión arterial sistólica antes del tratamiento con estradiol-medroxiprogesterona, en las pacientes premenopáusicas, fue de 124.45 mmHg y posterior al tratamiento de 114.23 mmHg. La presión arterial diastólica media fue de 78.75 mmHg antes del tratamiento y de 72.37 posterior a éste. En el análisis estadístico la reducción sólo fue significativa para la presión sistólica con $p < 0.05$.

Con respecto al tratamiento con tibolona en las pacientes postmenopáusicas, se observó una presión sistólica media de 132.77 mmHg antes del tratamiento y de 125.84 posterior a éste. La presión diastólica media fue de 82.26 mmHg antes del tratamiento y de 80.32 posterior al tratamiento. En el análisis estadístico no se observaron diferencias significativas.

Las concentraciones séricas medias de colesterol antes del tratamiento con estradiol-medroxiprogesterona fueron de 230.79 mg y de 186.87 al término de éste; con tibolona los valores previos fueron de 225.22 mg y de 199.39 en la evaluación final.

Las concentraciones séricas medias de triglicéridos antes del tratamiento con estradiol-medroxiprogesterona fueron de 166.87 mg y de 108.08 posterior a éste. En el caso de la tibolona antes del tratamiento fueron de 139.58 y de 121.83 al término del estudio. El análisis estadístico fue significativo tanto para el colesterol como para los triglicéridos con estradiol-medroxiprogesterona y sólo para colesterol con tibolona con una $p < 0.05$ (figura 1).

En la evaluación de la masa ósea con estradiol-medroxiprogesterona de las pacientes premenopáusicas se observó una media en t de score de la columna lum-

bar de -0.84 antes del tratamiento y de -0.16 posterior al tratamiento. En el cuello del fémur fue de -0.73 antes del tratamiento y de -0.04 posterior a éste.

En el tratamiento con tibolona, en las pacientes postmenopáusicas, en la columna lumbar se observó, antes del tratamiento, una t de score media de -0.47 y de -0.34 posterior al tratamiento y en el cuello del fémur de -1.42 antes del tratamiento y de -0.58 posterior al mismo. En el análisis estadístico sólo fue significativo para tibolona en el cuello del fémur con $p < 0.05$ (figura 2).

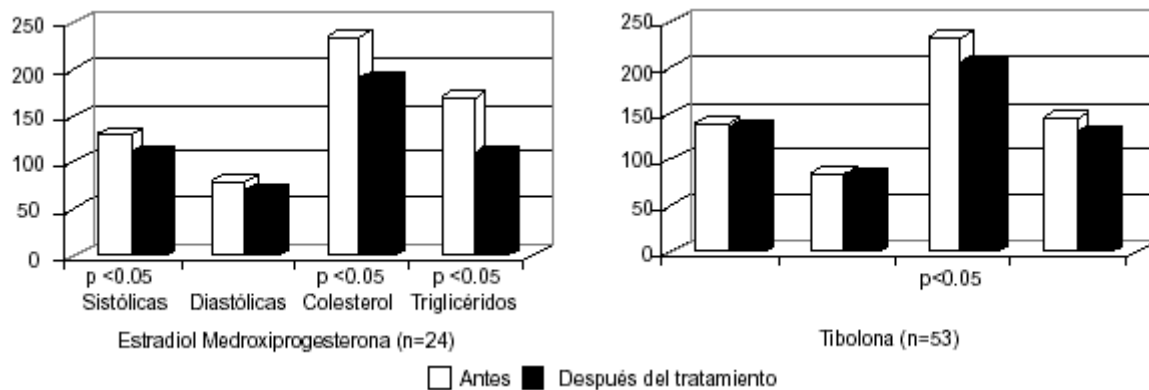


Figura 1. Efectos del tratamiento hormonal sobre el sistema cardiovascular

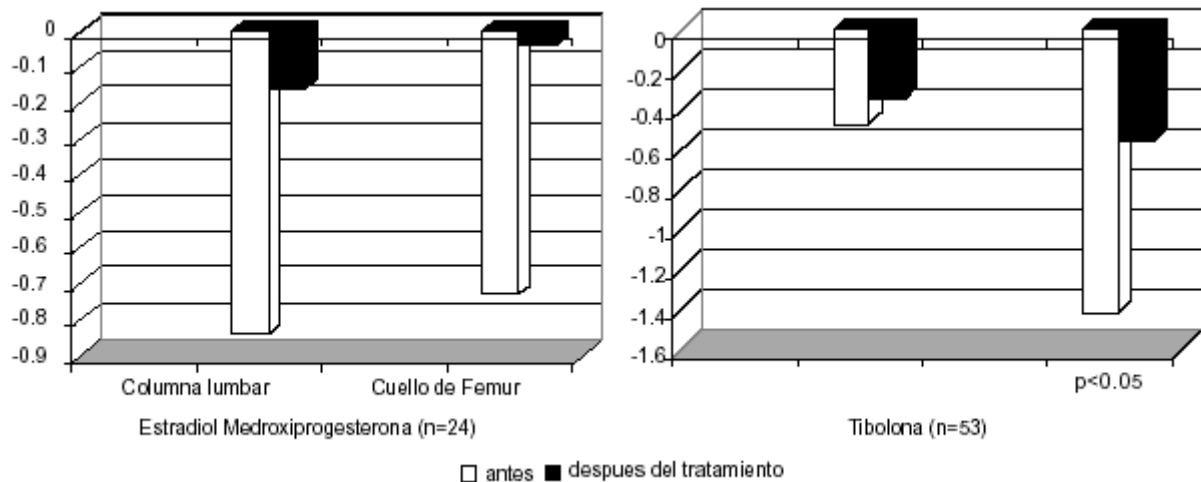


Figura 2. Efectos del tratamiento hormonal sobre la masa ósea

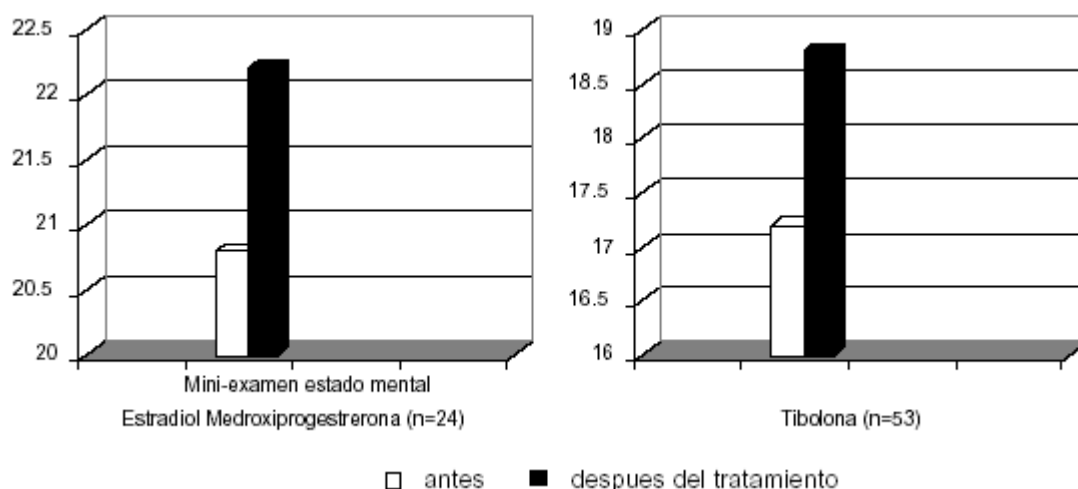


Figura 3. Efectos del tratamiento hormonal sobre la memoria

En la evaluación de la memoria en las pacientes premenopáusicas antes del tratamiento con estradiol-medroxiprogesterona se observó un puntaje medio de 20.8 puntos y de 22.2 posterior al mismo. En las pacientes postmenopáusicas antes del tratamiento con tibolona se observó un puntaje medio de 17.2 y de 18.6 posterior a éste. En el análisis no se observó diferencia estadística significativa entre ambos tratamientos (figura 3).

DISCUSIÓN

El progreso en la atención de las pacientes en etapa de climaterio exige más información por parte de los médicos, los medios de difusión y el público en general, así como mayor número de servicios de atención. La asistencia médica a mujeres en esta etapa de la vida se ha convertido en un problema emergente de salud, donde la expectativa de vida de la mujer latinoamericana se incrementa cada año y en países como México alcanza ya los 76 años, lo que implica transcurrir un tercio de la vida en la etapa del climaterio.⁹

Las primeras manifestaciones de la deficiencia de la función ovárica, como los trastornos menstruales o el síndrome vasomotor, alertan al clínico para evaluar a su paciente y, si corresponde, ofrecerle tratamiento para resolver las alteraciones mediatas, como la atrofia urogenital y los cambios psicológicos, y prevenir las complicaciones tardías, como la aterosclerosis y osteoporosis.¹⁰

Los cambios hormonales y funcionales que se inician durante el climaterio son, ciertamente, fisiológicos, pero para la mayoría de las mujeres la reacción neurovegetativa a la involución ovárica es tan intensa que se convierten en síntomas patológicos que exigen tratamiento.¹¹ Hoy en día, la terapia de reemplazo hormonal tiene indicación en mujeres en quienes deben prevenirse enfermedades vinculadas con los estrógenos y mejorar la calidad de vida; sin embargo, esto último no está suficientemente demostrado, quizá porque la mayor parte de los tratamientos sólo son iniciales, como los estrógenos conjugados de origen animal, de los que se han comunicado diferentes efectos adversos, que han impedido que las pacientes continúen el tratamiento y prevengan la aparición de enfermedades cardiovasculares y óseas.¹²

Las nuevas fórmulas de la terapia de reemplazo hormonal, que simulan la fisiología del ovario a determinadas edades de la paciente climática, permiten mejorar el apego al tratamiento con mínimos efectos secundarios, como es el caso del estradiol-medroxiprogesterona en pacientes premenopáusicas y la tibolona para mujeres postmenopáusicas.^{6,7}

La incidencia de las enfermedades cardiovasculares difiere notablemente entre hombres y mujeres debido, en parte, a diversos factores hormonales. La incidencia de enfermedad aterosclerosa es menor en las mujeres premenopáusicas, pero mayor en las postmenopáusicas, excepto entre quienes reciben tratamiento con estrógenos. Hasta hace poco, el efecto protector de los

estrógenos se atribuía a las modificaciones inducidas por estas hormonas sobre los lípidos; sin embargo, recientemente se demostró que ejercen un efecto protector directo porque actúan sobre la vasculatura.¹³ Otros estudios de Mercurio y su grupo, como el de Zayas y sus colaboradores, demuestran que el tratamiento con estradiol-medroxiprogesterona disminuye la presión arterial sistólica y diastólica.^{14,15} Así mismo, Mooren, en su grupo de estudio, encontró mejoría y protección cardiovascular con la terapia hormonal, atribuidas a los cambios del colesterol, lipoproteínas y homocisteínas.¹⁶ En nuestro estudio, de igual manera, se observó reducción de las cifras de presión arterial y de concentración de lípidos, sobre todo con estradiol-medroxiprogesterona en las pacientes premenopáusicas.

La osteoporosis y la disminución de la masa ósea se han convertido en un grave problema de salud pública debido a que incrementan el riesgo de fracturas, mismas que implican deterioro de la calidad de vida por la morbilidad generada y, en el caso de la fractura del cuello del fémur, por su asociación con mortalidad por esta causa (20% de los casos). Rymer y su grupo refieren que la tibolona incrementa y conserva la densidad mineral ósea en las mujeres postmenopáusicas, reduce el riesgo de fractura y mejora el apego al tratamiento a largo plazo, porque es mejor tolerada.¹⁷ Nuestro estudio mostró aumento significativo de la masa ósea del cuello del fémur luego del tratamiento sólo con tibolona.

La terapia hormonal de reemplazo en mujeres postmenopáusicas tiene efectos benéficos en diversas enfermedades relacionadas con la edad, incluida la osteoporosis y el sistema cardiovascular. Existen indicios que hacen pensar en su probable efecto protector de la función cognoscitiva y en la reducción del riesgo de enfermedad de Alzheimer, lo que en sí mismo implica disminución de los síntomas de la demencia. Los cambios cognoscitivos que suelen vincularse con el aumento de la edad incluyen: disminución de la velocidad de reacción, de percepción y pérdida general de los recursos para procesar información. Polo-Kantola y su grupo demostraron que la terapia hormonal administrada durante corto plazo no ha demostrado ninguna ventaja sobre el placebo en cuanto a mejoría de la función cognoscitiva, al igual que el estudio WHIMS.^{18, 19} Semejante a nuestro estudio, ambos tratamientos no mostraron mejoría de la memoria en las pacientes postmenopáusicas.

El cambio hormonal que sucede durante el climaterio es responsable de una serie de manifestaciones biológicas, psicológicas y sociales que marcan y modifican la vida de la mujer. La medicina preventiva del climaterio ha contribuido a disminuir la morbilidad y la mortalidad, pues ha conseguido modificar y prevenir las complicaciones tempranas y tardías de la mujer postmenopáusica efecto que se refleja en el incremento de la esperanza de vida de la población general.²⁰ Por esta razón, el médico que atiende a las mujeres peri y posmenopáusicas debe permanecer informado de los cambios que suceden debido a la evolución científica y tecnológica. La etapa del climaterio constituye, en sí misma, una oportunidad para la investigación que debe continuar en aumento para mejorar la vida de nuestras pacientes.

CONCLUSIONES

Está demostrada la notable disminución de la concentración de lípidos debida al tratamiento con estradiol-medro-xiprogesterona en las mujeres premenopáusicas. También está comprobada la reducción de las concentraciones de colesterol y la mejoría de la masa ósea en las pacientes postmenopáusicas que reciben tibolona, aunque sin repercusiones en la memoria con el tratamiento de ambos compuestos; ello quizá debido al poco tiempo de tratamiento o a la escasa población del estudio.

REFERENCIAS

1. Jones JB. Consideraciones sobre la menopausia y de sus implicaciones terapéuticas. *Menopause* 1998; 1(1): 1-11.
2. Wild R. Estrogens: Effect on the cardiovascular tree. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 27S-35S.
3. The Writing Group for the PEPI Trial. PEPI in perspective. The postmenopausal estrogen/progestin interventions. *JAMA* 1995; 273(3): 240-241.
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in Healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
5. Paganini HA, Ross R, Gerkins V et al. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Inter Med* 1981; 95: 28-36.
6. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology* 1997; 48: (7): S21-S26.
7. Nananda F, Legato M, Schiff I. Tratamiento de sustitución hormonal: Nueva información. *Atención Médica* 1999; 12: (5): 9-20.

8. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 1-21.
9. Fointein MF, Fointein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
10. Carranza LS, Kably AA, Santos GJ. Menopausia: una época crítica de la vida. *Ginec Obst Mex* 1992; 60: 171-4.
11. González CO. Métodos de evaluación del climaterio. *Menopausia* 1999; 1: 3-10.
12. Santos GJ. Climaterio y su universo. En: Septien GJ. *Climaterio. Estudio, diagnóstico y tratamiento*. 1ª ed. Mexico: Intersistemas, 2000; pp: 1-9.
13. Mendelson ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New Engl J Med* 1999; 340 (23): 1801-11.
14. Mercurio G, Zoncu S, Piano D, et al. Estradiol 17-beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11 (8): 909-13.
15. Zayas JF, Ortega CH, Baños BA, et al. Uso del captopril y estradiol-medroxiprogesterona en pacientes hipertensas premenopáusicas. *Ginec Obst Mex* 2000; 68: 469-75.
16. Mooren MJ, van der Mijatovid V, Baal VM Van, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with specific risk factors for coronary artery disease. *Maturitas* 1998; 30: 27-36.
17. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Effect of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 478-83.
18. Polo-Kantola P, et al. The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: A randomized double-blind, cross-over trial in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 459-66.
19. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal Leon, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The women's Health Initiative memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2651-62.
20. MacGregor C. Introducción. En MacGregor C, Fernández C, Arzac P, Goram S, Santos G. *Prevención y manejo de las complicaciones del climaterio*. Simposio Internacional 1992; 1: 7-8.

Los estrógenos modifican positivamente varios de los parámetros relacionados con la salud cardiovascular: el perfil lipídico, la reactividad de las células mioepiteliales y el microambiente endotelial. Varios estudios observacionales demostraron una incidencia significativamente menor de accidentes y muertes por enfermedad coronaria o cerebrovascular en mujeres usuarias actuales o previas de THS (11). Ello impulsó la realización de varios estudios prospectivos y aleatorizados contra placebo. Los más importantes se realizaron con una combinación de estrógenos equinos combinados (el estrógeno más usado para THS en Estados Unidos) y acetato de medroxiprogesterona. Se trata del estudio HERS de prevención secundaria de cardiopatía isquémica y del estudio WHI (Women's Health Initiative) de prevención primaria (6,14). Según los resultados de estos estudios, la THS administrada con esta combinación no tiene utilidad en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Reproducido de: Calaf Alsina, Guinot Gasull M. Tratamiento de la patología climática: THS. En: Cabero Roura L, ed. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Tomo 2. Madrid: Médica Panamericana, 2003; pp: 1383-87.

Correlación de calciurias con marcadores bioquímicos de reestructuración ósea

José Pío X de la Torre Vega,* Norma Amador Licon, ** Lilia Zamora Mata, *** Alan El Jach Morales Ramos****

RESUMEN

Objetivo: conocer si la medición de las calciurias pre y posterior a una carga oral de calcio, en mujeres jóvenes eumenorreicas y en postmenopáusicas, es útil para conocer el estado del remodelamiento óseo de acuerdo con los marcadores bioquímicos de la reestructuración.

Pacientes y método: estudio transversal realizado en 100 mujeres (50 premenopáusicas y 50 menopáusicas) previa indicación de dieta específica durante cinco días. Se recolectó orina de 24 horas, de dos horas en ayuno y de cuatro horas posteriores a una carga oral de calcio (esta última en un subgrupo de 20 mujeres de cada grupo a quienes también se les efectuó densitometría de la muñeca y determinación de vitamina D). Las concentraciones séricas de calcio, fosfatasa alcalina, calcitonina, paratohormona, N-telopéptido tipo I y osteocalcina se determinaron en ayuno. En la orina se midieron las concentraciones de creatinina y calcio para determinar la relación.

Resultados: las mujeres menopáusicas tuvieron menores concentraciones de calcitonina, mientras que el índice Ca/cr de 2 horas fue mayor. Sólo se encontró correlación entre el índice Ca/cr de 2 h con la edad ($R = .21$; $p = .04$), PTH ($R = .21$; $p = .04$ y calcitonina ($R = -.29$; $p = .005$). No se observó correlación entre las calciurias, incluida la de 4 h poscarga de calcio con los marcadores bioquímicos de la reestructuración ósea o la densidad ósea de la muñeca.

Conclusiones: el índice urinario Ca/Cr de 2 horas en ayuno se correlaciona con bajas concentraciones de calcitonina en la mujer menopáusica y con concentraciones de paratohormona. Sin embargo, la calciuria poscarga oral de calcio no se vincula con el grado de reestructuración del hueso.

Palabras clave: calciurias, carga oral de calcio, menopausia, marcadores bioquímicos de la reestructuración ósea.

ABSTRACT

Objective: To know the relationship between bone turnover markers and urinary calcium excretion with and without oral calcium load in postmenopausal and young women.

Patients and method: A cross-sectional study in 100 women (50 with normal menstrual cycle and 50 postmenopausal). After 5 days with a specific diet, urine of 24 hours, 2 hours in fasting, and 4 hours after oral calcium load was collected (the last urine collection was only done in 20 patients in each group. In these patients, an x-ray absorptiometry of distal forearm and vitamin D levels were evaluated too). Calcium, alkaline phosphatase, calcitonin, parathormone, N-telopeptides of type I collagen, and osteocalcin serum levels were measured in fasting. Creatinine and calcium were measured in urine to obtain the Ca/cr index.

Results: Postmenopausal women had lower calcitonin levels while the Ca/cr index of 2 hours in fasting was higher than the eumenoreic women. We found significant correlation between Ca/cr index of 2 hours with age ($R = .21$; $p = .04$), parathormone ($R = .21$; $p = .04$), and calcitonin levels ($R = -.29$; $p = .005$). There was not correlation with the urinary calcium excretion including the 4 hour postload collection with the biochemical markers of bone turnover or mineral bone density of distal forearm.

Conclusions: The urinary Ca/Cr index of 2 hours in fasting is related to parathormone levels and has a negative relationship with calcitonin levels in postmenopausal women. However, the urinary calcium excretion after oral calcium load was not related with the bone turnover grade.

Key words: urinary calcium excretion, oral calcium load, postmenopause, biochemical markers of bone turnover.

* Unidad metabólica del Hospital de Especialidades, IMSS, Delegación Guanajuato.

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

*** Departamento de medicina nuclear, Hospital de Especialidades, IMSS, Delegación Guanajuato.

**** Médico residente de medicina interna, Hospital de Especialidades, IMSS, Delegación Guanajuato.

Recibido: 23 de octubre, 2003. Aceptado: 12 de febrero, 2004
Correspondencia: Dr. José Pío X de la Torre Vega

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La osteoporosis es un problema de salud mundial. En 1995, en Estados Unidos, se estimó que 30% de las mujeres blancas menopáusicas tenían osteoporosis y 54% osteopenia.¹ En México, un estudio multicéntrico realizado en 1999 reportó 16% de prevalencia de osteoporosis y 57% de osteopenia (columna-cadera) en mujeres mayores de 50 años de edad.²

La osteoporosis tiene origen multifactorial, el hueso se reestructura durante toda la vida y se incrementa en los adultos mayores donde la resorción excede la tasa de formación, lo que da como resultado menor cantidad de hueso u osteoporosis. En la mujer, los factores de riesgo para osteoporosis son múltiples: raza, edad, índice de masa corporal, factores genéticos, concentraciones de hormonas estrogénicas, coexistencia de enfermedades crónicas, etc. Entre éstas predomina el hipoestrogenismo fisiológico, que incrementa la reestructuración ósea tanto en su fase resortiva como en la formadora de hueso.³

En relación con el diagnóstico de osteoporosis, ésta se define como la existencia de densidad mineral ósea mayor a 2.5 desviaciones estándar por debajo del límite de referencia del adulto joven mediante evaluación por densitometría.⁴ La densitometría ósea, además de establecer el diagnóstico, es una herramienta fundamental en la vigilancia de la eficacia del tratamiento. Sin embargo, tiene el inconveniente del costo elevado y escasa disponibilidad en el sector salud. Ante esta situación, en la mayor parte de los servicios el diagnóstico se realiza con base en factores de riesgo e información de placas radiográficas simples, parámetros poco sensibles con los que suele iniciarse el tratamiento.

Los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea son sustancias que se liberan a la circulación durante la formación o resorción ósea y reflejan la actividad de las células óseas en el momento preciso en el que se evalúan; sin embargo, no han sido de utilidad

práctica, pues aunque definen los cambios metabólicos se tendrían que medir en forma seriada, lo que no es posible en todos los centros.⁵

En el Hospital de Especialidades del IMSS de León, Guanajuato, como en algunos otros, se utiliza en forma empírica la medición de la calciuria poscarga oral de calcio para tener una base con la cual definir el tratamiento y seguimiento. Se hace esto porque no se cuenta con densitometrías, ni con suficientes marcadores de remodelación ósea. La medición de la calciuria se extendió a partir del estudio de pacientes con urolitiasis e hipercalciuria establecido por Pak YC y Kaplan.⁶ Esta prueba permite diferenciar a los pacientes con hipercalciuria en tres grupos (hipercalciuria absortiva, renal y resortiva) que reflejan alteraciones fisiológicas de órganos blanco calcio-reguladores. Se establecen como valores de normalidad una relación calcio-creatinina (Ca-Cr) de ayuno en una muestra de orina de 2 h ≤ 0.110 mg de Ca / 100 mg de creatinina filtrada y relación Ca-Cr de 4 h poscarga de calcio no mayor de 0.200 mg de Ca / 100 mg de creatinina filtrada.

Los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis son múltiples y se agrupan según su acción sobre la reestructuración del hueso en: 1) antirresortivos,⁷ como la calcitonina, bifosfonatos y estrógenos; 2) favorecedores de la absorción intestinal, como la vitamina D y sus metabolitos; 3) favorecedores de la fijación del mineral en el hueso, como los fluoruros y 4) favorecedores de la resorción renal de calcio, como las tiazidas. Para seleccionar correctamente estos fármacos se requeriría, idealmente, conocer el estado de la remodelación del hueso, esto es, la causa fisiopatológica causante de la pérdida mineral.

El aumento en la esperanza de vida de la población y la prevalencia de la osteoporosis han elevado el consumo de medicamentos para su tratamiento, sin que los criterios para la selección de los pacientes a tratar sean los que en el mundo se proponen.

Marcadores bioquímicos de la remodelación

	Hipercalciuria resortiva	Hipercalciuria absortiva	Hipercalciuria renal	Normocalciuria
Calciuria de ayuno.		n		n
Calciuria post- carga	n			n

OBJETIVO

Conocer si la medición de las calciurias pre y posterior a una carga oral de calcio, en mujeres jóvenes eumenorreicas y postmenopáusicas, es útil para conocer el estado del remodelamiento óseo de acuerdo con los marcadores bioquímicos de la reestructuración.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal, comparativo, en 100 mujeres (50 premenopáusicas y 50 postmenopáusicas) derechohabientes del IMSS. Las pacientes se seleccionaron por muestreo de casos consecutivos entre quienes por difusión del estudio acudieron de las diferentes unidades de medicina familiar del estado de Guanajuato. Además, se calculó un tamaño de muestra de 20 pacientes por grupo, con base en la fórmula de coeficiente de correlación $N = [(z_a + z_b) C]^2 + 3$, se consideró un valor de "r" de 0.80 con una α de 0.05 de dos colas, y potencia de 80%; válido para el subgrupo de pacientes que se sometieron a la carga oral de calcio. Y de 50 pacientes por grupo para evaluar sólo la correlación entre calciuria de dos horas y los marcadores de la reabsorción, considerando un valor de r de 0.3 con la misma potencia y significado.

El protocolo lo aprobó el comité de investigación del HECMN León del IMSS. A las pacientes incluidas en el estudio se les informó la naturaleza de éste y firmaron un consentimiento informado.

Se consideró en el grupo de posmenopáusicas a las mujeres entre 45 y 57 años de edad, con antecedentes de menopausia fisiológica entre 1 a 5 años por amenorrea y eumenorreicas a las mujeres entre 25 y 35 años de edad con ciclos menstruales regulares, en ambos casos sin enfermedades (artritis reumatoide, lupus, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, malabsorción intestinal, insuficiencia renal o litiasis renal) o tratamiento (esteroides, tratamiento hormonal de reemplazo, diuréticos tiazídicos, heparina, etc.) que modificaran la remodelación ósea.

Las mujeres que cumplieron los criterios de inclusión acudieron a la unidad metabólica, donde una nutrióloga les dio por escrito tres menús con 600 mg de calcio, 800 mg de fósforo, normocalórica según peso-talla que debían seguir durante cinco días previos a la prueba. Las mujeres con ciclos menstruales regulares

se estudiaron durante la fase folicular temprana (días 2 a 5). Un día previo a la prueba se indicó la recolección de orina de 24 horas. El día de la prueba se recolectó una muestra de orina de 2 h en ayuno (de 6:00 a 8:00 h). En 20 pacientes de cada grupo fue posible la evaluación de la densidad mineral ósea de la muñeca con un densitómetro LUNAR y se indicó una carga oral de 1 g de gluconato de calcio en un desayuno con 375 Kcal, 25 mEq de Na y 100 mEq de K, que tomaron en un tiempo no mayor de 15 minutos. Posteriormente se recolectó la segunda muestra de orina de 4 h de las 8:00 a las 12:00 h.

La muestra de sangre venosa se tomó en ayuno para determinar las concentraciones de calcio, fosfatasa alcalina, calcitonina, paratohormona, vitamina D (sólo en las 20 pacientes que recibieron carga oral de calcio), N-telopéptido tipo I y osteocalcina.

En las muestras de orina se midió la creatinina y el calcio para determinar su relación.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los electrolitos se evaluaron mediante la técnica de ión selectivo en un autoanalizador Synchron en el laboratorio del Hospital de Especialidades T1 del IMSS.

Las determinaciones de vitamina D y osteocalcina se efectuaron mediante radioinmunoanálisis con equipos comerciales Cis Bio; los CV inter e intraensayo fueron 10.1 y 8.3% para vitamina D y 5.3 y 2.9% para osteocalcina, respectivamente. Las mediciones de paratohormona por radioinmunoanálisis CV inter e intraensayo de 6.5 y 7.8%, respectivamente. N-telopéptido tipo I mediante ensayo inmunoradiométrico (IRMA), con equipo comercial Diasorin Inc. CV inter e intraensayo 7.2 y 2.9%, respectivamente. La calcitonina se determinó por radioinmunoanálisis con equipo comercial de Diagnostic System Laboratories y CV inter e intraensayo de 7.2 y 5.6%, respectivamente.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como medias $\pm$ DE. La comparación de variables continuas entre grupos se efectuó con la prueba de la t de Student o U de Mann Withney, dependiendo de la distribución de los datos. Para determinar la relación entre variables de índice de Ca-Cr y marcadores bioquímicos de la remodelación ósea se efectuó correlación simple de Pearson.

Cuadro 1. Variables clínicas y antropométricas de mujeres eumenorreicas y menopáusicas

<i>Variables</i>	<i>Eumenorreicas n = 50</i>	<i>Menopáusicas n = 50</i>	<i>p</i>
Edad	31.0 ± 3.5	51.4 ± 4.6	<.0001
IMC 26.2 ± 4.3	27.6 ± 4.0	NS	
Ca/cr 24 horas	.17 ± .15	.16 ± .09	NS
Ca/cr 2 horas (mg de Ca/100mg de Cr).	.09 ± .07	.14 ± .08	.005
PTH 35.2 ± 17.1	34.2 ± 17.6	NS	
Calcitonina (pg/mL)	4.8 ± 4.1	3.1 ± 1.6	.01
Osteocalcina (ng/mL).	25.7 ± 15.1	31.6 ± 22.4	NS
N-telopéptidos (µg/L).	3.4 ± 1.4	3.5 ± 1.6	NS

Cuadro 2. Correlación simple del índice Ca/cr de dos horas con diferentes variables clínicas

<i>Variable</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
Edad	.21	.04
PTH	.21	.04
Calcitonina	-.29	.005
Osteocalcina	.13	.22
N-telopéptidos	.08	.45

RESULTADOS

Las características clínicas y antropométricas de las mujeres eumenorreicas y menopáusicas se señalan en el cuadro 1. Las mujeres postmenopáusicas tuvieron significativamente mayor edad y menores concentraciones de calcitonina. La evaluación de la calciuria mostró que el índice Ca-cr de dos horas fue significativamente mayor en el grupo de postmenopáusicas. Se observaron correlaciones positivas significativas entre el índice en orina de Ca-cr de dos horas con la edad y las concentraciones de PTH y correlación negativa con las concentraciones de

calcitonina (cuadro 2). No hubo correlación entre las calciurias con los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea.

En el subgrupo de pacientes a quienes se les hizo densitometría de la muñeca y recibieron la carga oral de calcio, la densidad ósea fue significativamente menor entre las postmenopáusicas; sin embargo, no hubo diferencia entre la calciuria de cuatro horas poscarga (cuadro 3). No se observó correlación entre la calciuria poscarga y los marcadores bioquímicos de la remodelación o la densidad ósea.

DISCUSIÓN

Los marcadores bioquímicos de la remodelación pueden determinar la tasa de pérdida ósea menopáusica. Se sugiere que la evaluación bioquímica, inmediatamente después de la menopausia, junto con la densitometría ósea, permite identificar a mujeres con elevado intercambio y riesgo debidos a la tasa sostenida de pérdida ósea.⁷ Además, pueden predecir la respuesta de la masa ósea a la terapia antirresortiva

Cuadro 3. Variables clínicas y antropométricas de pacientes eumenorreicas y menopáusicas que recibieron carga oral de calcio

<i>Variable</i>	<i>Menopáusicas n=20</i>	<i>Eumenorreicas n=20</i>	<i>Valor p</i>
Edad (años)	51.7 ± 4.9	32.5±3.3	.00001
IMC >(kg/m ²)	27.4±3.8	27.3±4.5	NS
Gestas	2.7±2.2	1.34±1.36	.01
CaU/CrU de 2 Hr (mg de Ca/100mg de Cr).	0.09±0.06	0.06±0.03	NS
CaU/CrU de 4 h	0.16±0.07	0.15±0.06	NS
CaU/CrU de 24 h	0.12±0.10	0.12±0.10	NS
PTH (pg/mL)	24.0±10.4	26.6±9.8	NS
Calcitonina (pg/mL)	4.5±1.8	8.4±4.5	.0001
Osteocalcina (ng/mL)	30.3±17.5	26.7±8.2	NS
Vitamina D (ng/mL)	21.7±8.2	22.9±6.8	NS
N-Telopeptido (µg/L)	3.2±0.99	3.2±0.83	NS
Densidad Score T	-1.2±1.3	-0.37±1.1	.04

cuando se evalúan las concentraciones en etapa basal y durante el tratamiento. Sin embargo, el uso clínico de estos marcadores se ha dificultado debido a variaciones inter e intraindividuales de sus concentraciones séricas y al costo elevado de las determinaciones.

En nuestro estudio no se observaron diferencias entre las concentraciones de N-telopéptidos, osteocalcina, vitamina D o paratohormona entre mujeres eumeno-reicas y menopáusicas. Sólo las concentraciones de calcitonina fueron significativamente menores entre el grupo de postmenopáusicas. Esto puede explicarse debido a que estos parámetros o no predicen el estado de mineralización ósea, como se sugirió en un estudio reciente efectuado en adolescentes con anorexia nerviosa, donde la densidad mineral ósea tampoco se correlacionó con los marcadores bioquímicos de la remodelación,⁸ o el grupo de postmenopáusicas incluidas no tenía una tasa elevada y sostenida de pérdida ósea que se manifestara en las concentraciones de N-telopéptidos y osteocalcina; pero sí en menores concentraciones de calcitonina como estadio inicial de alteración en el metabolismo del calcio de la mujer postmenopáusica.

En el grupo total de mujeres estudiadas se observó correlación inversa entre el índice Ca-Cr de dos horas y las concentraciones de calcitonina y positiva con la hormona paratiroidea. La calcitonina es una hormona peptídica que produce la glándula tiroides que inhibe parcialmente la resorción ósea controlada por los osteoclastos y es antagonista fisiológico de la hormona paratiroidea. Las calcitoninas están aprobadas por la FDA para tratamiento de la enfermedad de Paget. En 1995 se aprobó para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica un atomizador nasal con calcitonina (200 UI/d). La calcitonina nasal produce pequeños incrementos de la masa ósea y reduce, en mínima proporción, la incidencia de fracturas vertebrales en pacientes tratadas, en comparación con las que sólo recibieron calcio.⁹

Por su parte, la hormona paratiroidea o paratohormona mantiene la concentración de calcio en el líquido extracelular dentro del estrecho margen normal. La exposición continua, durante días, a concentraciones elevadas de PTH aumenta la resorción ósea influida por los osteoclastos. En cambio, la administración intermitente de PTH a animales o a pacientes con osteoporosis durante días estimula la formación de hue-

so más que su destrucción.¹⁰ Sin embargo, por ahora, ni las concentraciones de calcitonina o paratohormona se han considerado pruebas diagnósticas o útiles en el seguimiento del tratamiento de la osteoporosis.

La carga oral de calcio que de manera empírica se ha utilizado en algunas unidades metabólicas para definir a mujeres postmenopáusicas con elevada pérdida ósea y susceptibles de tratamiento para osteoporosis no mostró correlación alguna en su principal indicador: el índice Ca-Cr de cuatro horas poscarga con los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea o la densitometría ósea de la muñeca, por lo que no parece ser un buen indicador del proceso de reestructuración o de la densidad del hueso.

Una limitación de nuestro estudio fue la incapacidad de hacer estudios de densitometría en el fémur o la columna vertebral a todas las pacientes para conocer los casos de osteoporosis u osteopenia. Sin embargo, al considerar que no todas las mujeres postmenopáusicas estudiadas se encontrarían en estos rangos de descalcificación ósea, se mostró mayor interés en conocer la correlación de las calciurias en ayuno y posterior a la carga oral de calcio con los marcadores de la remodelación como indicadores tempranos de aumento en el intercambio óseo.

En conclusión, el índice urinario Ca-Cr de dos horas en ayuno tiene correlación con bajas concentraciones de calcitonina detectadas en la mujer postmenopáusica y, de manera proporcional, con las concentraciones de paratohormona. Sin embargo, la carga oral de calcio no se relaciona con el grado de reestructuración del hueso, por lo que ésta no es una buena prueba diagnóstica de elevado recambio óseo. No se descarta su utilidad para diagnosticar la capacidad absorbente intestinal adecuada de calcio o existencia de mayor pérdida del mismo por vía renal. Es importante hacer estudios de seguimiento para evaluar su utilidad como guía de manejo en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

REFERENCIAS

1. Melton LJ. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:115-8.
2. Murillo A, Deleze M, Aguirre E, Villa A, Calva J, Cons F, et al. Osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana. *Estu-*

3. MacGregor GAL, García LF, Carranza LS. Evaluación del riesgo de osteoporosis en pacientes posmenopáusicas en el Hospital Luis Castelazo Ayala del IMSS, con un cuestionario de factores de riesgo. *Ginec Obst Mex* 2000; 68: 425-8.
4. The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis. *Switzerland World Organization* 1994;1: 324-46.
5. Molina C, Hinojosa D. Marcadores de remodelado óseo para la evaluación de las enfermedades metabólicas óseas. *Rev Mex Reumat* 1998; 13:176-96.
6. Pak YC, Kaplan E. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive, and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 1995; 29:10-17.
7. Consensus development conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
8. Audí L, Vargas DM, Gussinyé M, Yeste D, Martí, Gertrudis CA. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Pediatr Res* 2002; 51: 497-504.
9. Stock JL, Avioli LV, Baylink DJ, Chesnut C, Genant HK, Maricic MJ, Silverman SL, Schaffer AV, Beinblatt J, for the PROOF study group. Calcitonin-salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures in postmenopausal women: three year interim results of the PROOF study. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (suppl 1): S149.
10. Potts JT. Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros procesos hipercalcémicos e hipocalcémicos. En: Harrison, et al. *Principios de Medicina Interna*. 15ª ed. México: McGraw-Hill, 2002; pp: 2579-603.

En pacientes con amenorrea hipotalámica ya se aprecian diferencias significativas en la densidad mineral ósea a partir de los cuatro-seis meses de amenorrea. Estas diferencias se acentúan si el inicio de la amenorrea es precoz (cercano a la menarquía), existiendo una relación directa con el tiempo de amenorrea (la pérdida más significativa se produce durante los cinco primeros años). También influye el peso, ya que las pacientes más delgadas presentan una afectación mayor, por la escasez de tejido graso periférico, con incapacidad de aromatización de esteroides suprarrenales. Las diferencias respecto a una población normal en la densidad mineral ósea femoral no aparecen hasta al menos 12 meses de hipoestrogenismo mantenido.

Reproducido de: Calaf Alsina J, Espinós Gómez J. Amenorrea hipotalámica. En: Cabero Roura L, ed. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Tomo 2. Madrid: Médica Panamericana, 2003; pp: 1313-19.

Perspectivas actuales en el estudio y en la atención de las pacientes con cáncer cervicouterino

Víctor M. Valdespino Gómez,* Víctor E. Valdespino Castillo**

RESUMEN

El cáncer cervicouterino invasor sigue siendo un problema de salud pública en todo el mundo, especialmente en los países en desarrollo. El entendimiento de la asociación del virus del papiloma humano con las lesiones cervicales precancerosas y cancerosas, y el conocimiento de su historia natural han fortalecido la justificación de diferentes modalidades de tamizaje, tratamientos locales de las lesiones precursoras y modificaciones puntuales en los tratamientos convencionales de pacientes con lesiones invasoras. En los últimos 30 años, las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino han disminuido más del 75% en los países desarrollados debido a la aplicación de programas de prevención secundaria eficientes, basados en tamizajes citológicos y colposcópicos, aunados al tratamiento de las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino. En los países en desarrollo se pueden obtener estos logros con acciones específicas de prevención primaria, participación masiva de las mujeres en riesgo en los programas de tamizaje, mejoramiento de éstos, y mediante la aplicación ambulatoria de tratamientos de las lesiones cervicales preinvasoras. Diferentes indicadores sugieren que algunas de estas condiciones se han iniciado en México. Se están incorporando al ámbito clínico, particularmente a la construcción nuevas estrategias preventivas y terapéuticas, nuevos paradigmas relacionados con el conocimiento de la respuesta inmunitaria local en las lesiones preinvasoras e invasoras cervicales contra estas lesiones. El desarrollo de vacunas profilácticas contra la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo es prometedor a corto plazo. En los próximos años, la mejor identificación de los genes específicos y su correlación con las propiedades biológicas del tumor específico involucradas en las etapas preinvasoras e invasoras del cáncer cervicouterino mejorarán aún más el entendimiento y el tratamiento de estas pacientes.

Palabras clave: cáncer cervicouterino, VPH, lesiones preinvasoras, tamizaje, tratamiento

ABSTRACT

Cervical cancer is a Public Health problem among women worldwide, especially in the developing world. The understanding of the HPV association with the high-grade squamous intraepithelial lesions and cervical cancer and the knowledge of the pre-invasive lesions natural history have strengthened the justification of different means of cancer prevention and screening programs, the application of different pre-invasive lesion treatments and particularly advances in conventional treatments of cervical cancer. In the last thirty years, cervical cancer's incidence and mortality rates have decreased in more than 75% in developed nations due to efficient application of secondary prevention based on cytology and colposcopy screening programs plus to in-office implementation of precursor lesions treatment methods. In the developing nations, these achievements can be obtained using specific steps of primary prevention, massive participation of risk patients in screening programs and improving ambulatory application of pre-invasive cervical lesion treatments. In Mexico several indicators suggest that this condition has begun. New knowledge paradigms of the local immune response to HPV - cervical cancer pre-invasive and invasive lesions are being added to the construction of new preventive and therapeutic anti-cancer strategies. The preventive vaccines anti-high risk oncogenic-HPVs offer a good perspective in short term, also the use of different cellular immunotherapy strategies anti-cervical cancer as adjuvant of conventional treatments offer an encouraging panorama in not long term. In the next years, the improving of specific genes determination and their correlation with biologic features of the specific tumor which are involved on pre-invasive and invasive stages of cervical cancer will raise the understanding and the treatment of these patients.

Key words: cervical cancer, HPV, pre-invasive lesions, screening, treatment.

El cáncer cervicouterino invasor sigue teniendo importantes repercusiones en la salud de las mujeres de todo el mundo, en especial de las que habitan en los países en desarrollo. Cada año se registran en el mundo alrededor de 500,000 nuevos casos, 80% de ellos ocurren en países en vías de desarrollo. En estos países (África Oriental,

Latinoamérica y algunos de Asia), las tasas de incidencia estandarizadas por edad permanecen mayores a 40 por 100,000.¹ En México se registraron 19,589 casos nuevos en 1998, que significaron 34.2% del total de los tumores malignos del sexo femenino,² con una tasa aproximada de incidencia ajustada a la edad (45 a 54 años) de 111.7 por 100,000.¹ Cada año, el cáncer

cervicouterino provoca la muerte de 250,000 mujeres en el mundo, por lo que las tasas de mortalidad corresponden a la mitad de los casos incidentes. Estas tasas de mortalidad se reducirían, al menos, 30% si las mujeres de los países en desarrollo tuvieran participación en los programas de detección temprana y tratamiento de las lesiones precancerosas, al igual que las de los países desarrollados.

Gracias al entendimiento de la relación causal entre el virus del papiloma humano y el cáncer cervicouterino y al conocimiento de la historia natural de la enfermedad desde la etapa molecular se han iniciado nuevos modelos de prevención primaria y secundaria, detección y tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical y del cáncer cervicouterino invasor. La capacidad de identificar y tratar lesiones preinvasoras cervicales permite la factibilidad de modificar la historia natural de estas lesiones. La falta de programas de tamizaje de amplia cobertura encaminados a la detección y tratamiento de lesiones preinvasoras explica la alta incidencia de casos de cáncer cervicouterino invasor en los países en desarrollo.

El objetivo de este artículo es revisar algunos conceptos epidemiológicos, clínicos y biomédicos actualizados sobre la neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer cervicouterino que faciliten el estudio y la atención interdisciplinaria de las mujeres que lo padecen. El cuerpo del presente artículo está construido con la información reciente y trascendental publicada por investigadores internacionales, contenida en revistas especializadas de impacto bibliográfico alto, y particularmente con la correspondiente a la publicada por investigadores nacionales.

HISTORIA NATURAL DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y EL CÁNCER CERVICOUTERINO

Los estudios epidemiológicos clásicos han demostrado el papel central del comportamiento sexual en el origen de las lesiones precursoras y el cáncer cervicouterino invasor que sugiere que un agente infeccioso transmitido por vía genital causaba esta afección. Hace dos décadas, la interacción de estudios epidemiológicos y moleculares demostró que la infección cervical persistente con VPH oncogénicos causaba la neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer cervicouterino.^{3,4} En la actualidad, el conocimiento de la interacción de los factores del huésped y del virus en la patogénesis del cáncer cervicouterino permite el entendimiento de la persistencia de la infección, su carcinogénesis y la progresión tumoral.^{5,6}

La lesión precursora directa del cáncer cervicouterino es la displasia severa o lesión intraepitelial escamosa (LIE, diagnóstico basado en estudio citológico) de alto grado, o neoplasia intraepitelial cervical (NIC, diagnóstico basado generalmente en estudio histológico) tipo 3. La mayor parte de las displasias leves-moderadas, LIE de bajo grado o NIC 1-2 evolucionan generalmente a la regresión, no progresan o la infección viral es eliminada por la respuesta inmunitaria. Uno a dos tercios de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado o NIC 3 conceptualizadas como lesiones pre-invasoras, al no ser tratadas, evolucionarán a lesiones invasoras en un periodo de pocos años.

Para entender la historia natural y la biología del cáncer cervicouterino es indispensable entender la infección por el virus papiloma humano y las condiciones fisiopatológicas concomitantes relacionadas con el cuello uterino.

FACTORES DE RIESGO O COFACTORES DE PROGRESIÓN

La prevalencia de la infección cervical por virus papiloma humano en mujeres con actividad sexual es del 20 al 40%, aumenta en la segunda y tercera décadas de la vida y decrece, marcadamente, después de los 30.³ Se ha observado que las poblaciones con alta incidencia de cáncer cervicouterino mantienen eleva-

* Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Campus Xochimilco.

** Servicio de oncología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Correspondencia: Dr. Víctor M Valdespino Gómez, Angel Urraza 517, colonia del Valle, 03100 México DF. Teléfono: 5559 7768

Correo electrónico: valdespinov@yahoo.com

Recibido: 6 de agosto, 2003. Aceptado: 12 de febrero, 2004
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

da prevalencia de infección por el VPH. La infección persistente por VPH es una condición necesaria para que se desarrolle la carcinogénesis cervical, además de otras condiciones denominadas: factores de riesgo (denominación clínica) o cofactores de progresión (denominación biomédica) o factores que favorecen su desarrollo.^{1,4,7,8}

Los factores de riesgo identificados corresponden a ciertos antecedentes ginecoobstétricos y aspectos socioculturales: escolaridad, inicio de relaciones sexuales a temprana edad, elevado número de parejas (participación del hombre como vector, el cual se incrementa en relación con el mantenimiento de contactos sexuales frecuentes con prostitutas), alta paridad (cinco o más partos), y primer parto antes de los 18 años, tabaquismo, pobre higiene genital, inflamación cérvico-vaginal persistente, infecciones sexuales intercurrentes y consumo prolongado de anticonceptivos orales.^{1,7,8} La coexistencia de todos o casi todos estos factores, aunada a la no-participación en programas de tamizaje se vinculan con la aparición de neoplasias intraepiteliales cervicales y cáncer cervicouterino. Las infecciones de transmisión sexual provocadas por *Chlamydia trachomatis*, virus del herpes simple tipo 2,⁹ y virus de la inmunodeficiencia humana, así como condiciones de bajo nivel socioeconómico y deficiencias nutricionales pobremente conocidas, también intervienen como cofactores en la causa del cáncer cervical.

Los diferentes factores de riesgo en las pacientes para el cáncer cervicouterino corresponden a microtraumatismos celulares o procesos inflamatorios crónicos que participan en la carcinogénesis como cofactores moleculares de promoción tumoral simultáneamente o poco después de que la infección de los virus humanos oncogénicos ha provocado la iniciación.¹⁰ Los diferentes señalamientos donde participan estos cofactores moleculares en la carcinogénesis se conocen muy poco.

Factores como la edad a la cual se tiene la primera relación sexual y el número de parejas sexuales (seis o más parejas) son indicadores de riesgo de infección por el virus papiloma humano, más que los factores de riesgo directo para cáncer cervicouterino. La monogamia, el inicio de actividad sexual tardíamente, la adecuada higiene personal y el uso de métodos anticonceptivos de barrera (condón) ayudan a la prevención primaria del carcinoma cervicouterino.⁸

La infección por el virus papiloma humano se transmite, comúnmente, por contacto sexual y provoca una lesión escamosa intraepitelial temporal. La mayor parte de estas lesiones se controlan entre los 6 a 12 meses después, quizá por la participación eficiente de la respuesta inmunitaria local. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de mujeres, la infección por VPHs de alto riesgo persiste y progresa a NIC 1, NIC 2, NIC 3, carcinoma *in situ*, y sin tratamiento quirúrgico, a carcinoma invasor de células escamosas o adenocarcinoma.

Los conocimientos actuales en relación con la historia natural del cáncer cervicouterino indican que el número de mujeres que cursan con lesiones preinvasoras cervicales es dos a cinco veces mayor que las que llegan a padecer cáncer invasor.³

SUSCEPTIBILIDAD GÉNICA

Las variaciones génicas relacionadas con el polimorfismo natural-HLA de las mujeres se han investigado en relación con la susceptibilidad para la infección persistente por virus papiloma humano y para la progresión a carcinoma cervical. En la actualidad, los diferentes estudios sugieren que las mujeres con el alelo HLA DRB1*1301 (determinación del gen por técnicas de biología molecular) cursan con condiciones de protección o son menos susceptibles que la mayoría de las mujeres a ser infectadas persistentemente por el VPH y padecer cáncer cervicouterino.⁵ Debido a que muchos genes polimórficos del HLA participan en la respuesta inmunitaria y a que quizá diferentes alelos confieren modestos niveles de riesgo para cáncer cervicouterino, hace falta emprender más estudios que exploren dichas asociaciones. Otras poblaciones interesantes para estudiar su polimorfismo HLA son las mujeres que no llegan a padecer cáncer cervicouterino a pesar de exposiciones repetitivas a la infección por VPH (por ejemplo las prostitutas), o mujeres de familias con elevada susceptibilidad para el cáncer cervicouterino (como la aparición en hermanas, madre-hijas).⁶

INFECCIÓN PERSISTENTE Y CARCINOGENÉISIS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Si bien el modelo de carcinogénesis cervical es uno de los más estudiados en oncología,¹¹ aún no se determi-

nan diferentes eventos específicos y la secuencia molecular de otros.

La causa subyacente primaria del cáncer cervicouterino es la infección por VPH oncogénicos, particularmente ciertos tipos genéticos del virus papiloma humano se relacionan más estrechamente con esta neoplasia y, por ello, se consideran de alto riesgo de padecer cáncer cervicouterino.

Los principales pasos necesarios para la carcinogénesis cervical incluyen: la infección por el virus del papiloma humano, la persistencia de la infección por cierto periodo (más de un año), la progresión a precáncer, cáncer e invasión local.^{4,6}

Los virus del papiloma humano son virus no encapsulados de doble cadena de ADN con tamaño de 8000 nucleótidos. Por la homología de su ADN se han identificado más de 100 tipos; los tipos virales difieren en más del 10% de su secuencia de nucleótidos; los subtipos tienen variación del 6 al 10% y las variantes virales del 0.1 al 5%.

En la infección persistente y en la carcinogénesis son importantes las diferentes características globales biológicas de los VPHs, como las variantes de los VPH oncogénicos, la influencia de su carga viral y el grado de integración viral al ADN de las células. Todas estas características se han estudiado parcialmente por limitaciones metodológicas, por lo que en la actualidad son motivo de investigación. La información disponible en cuanto a variantes de VPH 16 y VPH 18 sugiere que los prototipos virales no-europeos se asocian con mayor riesgo de carcinogénesis.^{12,13} Berumen y su grupo reportan alta prevalencia de variantes asiático-americanas de VPH 16 en las mujeres mexicanas.¹⁴ La carga viral usada como marcador en estudios de casos y controles inicialmente demostró que había asociación entre su incremento y el mayor riesgo de llegar a padecer cáncer cervicouterino.^{15,16} La medición de la carga viral con los métodos utilizados tiene limitaciones. Recientemente se pudo determinar con la PCR de tiempo real o PCR-cinética, y se consiguió mejorar su especificidad y, con ello, quizá su correlación clínica. Aunque por lo general los VPH se encuentran, en forma episomal, en lesiones cervicales iniciales, su integración al genoma del queratinocito se ha relacionado con la oncogénesis y la progresión a cáncer cervicouterino. Los ensayos experimentales han teni-

do limitaciones para determinarla; sin embargo, la reciente detección de secuencias de virus papiloma integradas por ligazón a la PCR (DIPS-PCR) parece distinguir entre las formas virales episomal e integrada, y con ello su correlación clínica.^{6,17}

En la patogénesis del cáncer cervicouterino participan tres procesos principales, dos de ellos directamente relacionados con la participación del VPH de alto riesgo. El primero se debe al efecto de las oncoproteínas virales E6 y E7, el segundo al efecto de la integración del ADN viral en las regiones cromosómicas relacionadas con la regulación de diferentes protooncogenes y genes supresores tumorales. En el tercero participan los cofactores moleculares de los factores de riesgo que, sumados a los dos procesos previos, propician mayor inestabilidad genómica, inmortalización y transformación celular. Para que el cáncer cervicouterino se manifieste se requiere la aparición secuencial de múltiples y progresivas alteraciones genéticas.¹⁸

Los primeros tipos de VPH aislados directamente de biopsias de cáncer cervicouterino fueron los tipos 16 y 18, en los años 1983 y 1984. Pocos años después se demostró el papel de los VPHs en la causa del cáncer cervicouterino relacionada con la expresión de los oncogenes virales E6 y E7. Entre los años 1992 y 1995 se reportaron los resultados de diferentes estudios epidemiológicos de casos y controles cuyos resultados indicaron que las infecciones persistentes por VPH oncogénicos son el factor de riesgo más significativo o necesario, pero no suficiente (se requieren diferentes factores en el huésped que influyen el riesgo de progresión) para padecer cáncer cervicouterino.¹¹

La zona de transformación cervical es un anillo de tejido con alta susceptibilidad para la carcinogénesis por VPH. Los virus papiloma humano penetran a la mucosa cervical a través de microlesiones del epitelio y se introducen en las células basales. Los tres genes virales E5, E6, y E7 se colocan inicialmente episomales (extracromosómicos) y luego se integran al ADN del queratinocito. E6 y E7 tienen el papel más importante en la transformación maligna, sus proteínas se expresan constitutivamente en lesiones premalignas y en el tejido maligno; la inhibición de su expresión bloquea el fenotipo tumoral. Diferentes estudios revelan que la oncoproteína E6 promueve la degradación de la proteína p53 (reguladora del ciclo celular, que reconoce el

ADN dañado y lo repara o incluso cuando esto no es factible, conduce a la célula hacia apoptosis) promoviendo su ubiquitinación, y la E7 bloquea la función a la RB (que también regula el ciclo celular). Ambas provocan alteraciones en el crecimiento celular, particularmente en células con anormalidades en el ADN. Además, E6 activa la telomerasa, bloquea la proteína pro-apoptótica-BAK, lo que implica evitar la apoptosis y secundariamente aumenta la inestabilidad cromosomal. La E7 estimula la expresión de las ciclinas A y E, e inactiva a los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas WAF1 y KIP1. Además, E6 y E7 alteran la estructura del centrosoma, provocando mayor inestabilidad genómica, y actúan cooperativamente para transformar las células cultivadas *in vitro*.¹¹

Los VPH oncogénicos se integran, predominantemente, en localizaciones cromosomales semiespecíficas o sitios frágiles, como 8q24 y 12q15, lo cual provoca la activación "cis" de diferentes protooncogenes. Poco tiempo después se detectan anormalidades cromosomales como pérdida de la heterocigocidad (PH), por delección de uno o dos alelos en las regiones relacionadas con genes reparadores del DNA o genes supresores tumorales (por ejemplo FHIT), con frecuencia en 3p14-22, 4p16, 5p15, 6p21-22, 11q23, 17p13.3, 18q12-22, y 19q13,¹⁸ lo que conlleva a acumular mutaciones, algunas de las cuales son significativas para desarrollar el fenotipo tumoral. Se han identificado diferentes alteraciones genómicas en clonas celulares de carcinoma cervicouterino; entre ellas destacan las mutaciones en p53, y K-ras; las sobreexpresiones de HER-2/neu, bcl-2, EGFR, metaloproteasas, VEGF, c.myc; y reducción o pérdida en la expresión de moléculas HLA-clase I, y de nm23. Muchas de estas alteraciones genéticas se han relacionado con comportamientos biológicos diferentes en la evolución de la enfermedad de las pacientes con cáncer cervicouterino.¹⁰

En ensayos *in vivo* e *in vitro* se ha demostrado que los genes E6 y E7 de VPH de alto riesgo (16, 18 y otros poco frecuentes como 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 66, 68 y 69) son capaces de immortalizar y transformar las células epiteliales. En las células immortalizadas E7 parece ser el oncogen predominante en provocar inestabilidad cromosómica y aneuploidia.

Por último, los queratinocitos transformados mantienen un fenotipo por el cual esquivan las señales locales

celulares que suprimen su crecimiento, adquieren su propia señalización de crecimiento independiente de señales externas, evaden la apoptosis, desarrollan un ilimitado potencial de proliferación, generan su propia red de vasos sanguíneos para obtener los nutrientes y el oxígeno que necesitan (angiogénesis) y desarrollan mecanismos que permiten que las células tumorales se separen del tumor principal, penetren al torrente sanguíneo y linfático y alcancen tejidos distantes donde crecen como tumores secundarios o metástasis.¹⁹ De manera concomitante a la transformación tumoral del queratinocito, otras múltiples alteraciones genéticas participan e influyen en los mecanismos naturales involucrados en la respuesta inmunitaria antitumoral local (se comentan adelante).

ÉXITO Y FRACASO DEL TAMIZAJE Y DEL TRATAMIENTO CONVENCIONAL DEL CÁNCER CERVICAL INVASOR

En los países desarrollados con adecuados programas de tamizaje para cáncer cervicouterino los estudios citológicos y el tratamiento de lesiones precursoras son una de las principales cargas de atención en salud pública y la incidencia de lesiones invasoras es, relativamente, poco frecuente; el costo estimado de vida salvada por año en estas mujeres es de varios miles de dólares.²⁰

Alrededor del 40% de los adultos activos sexualmente son infectados por el VPH.³ Más del 90% de las infecciones cervicales por VPH se resuelven espontáneamente, y aun en ausencia de programas de tamizaje el cáncer cervicouterino se padece sólo en una minoría de mujeres. El tamizaje parece beneficiar solamente a una pequeña fracción de mujeres; sin embargo, este beneficio es invaluable.

Los procedimientos de tamizaje, comúnmente se basan en el estudio citológico cérvico-vaginal (Papanicolaou) o la exploración colposcópica. La incidencia del cáncer cervicouterino podría reducirse, incluso en 90%, si los procedimientos de tamizaje fueran eficientes y se lograra una cobertura amplia en la población de riesgo. Las mujeres con lesiones preinvasoras pueden detectarse y tratarse exitosamente, lo cual tiene el potencial de prevenir la aparición del cáncer invasor, y reducir su incidencia, morbilidad y mortalidad.

La prueba de Papanicolaou es específica para la detección de las lesiones de alto grado y de cáncer; sin embargo, para tamizaje tiene sensibilidad moderada. En un metaanálisis reciente se comprobó que su sensibilidad global fue del 51% y su especificidad del 98%.²¹ El tamizaje mediante visualización amplificada del cuello uterino o colposcopia es un procedimiento que permite identificar las lesiones preinvasoras cervicales. En este método se aplica una solución diluida de ácido acético al cuello uterino antes de proceder al examen visual. Las células anormales adquieren un aspecto blanquecino temporal al ponerse en contacto con esta solución. Estas zonas son las convenientes para muestreo histopatológico. Su sensibilidad es similar y su especificidad es discretamente menor a la del estudio citológico. Las lesiones cervicales acetoblancas se asocian con infecciones de VPH oncogénicos.²²

Con el uso de la colposcopia, los procedimientos quirúrgicos hospitalarios de tratamiento de las lesiones cervicales preinvasoras se han sustituido por procedimientos que se efectúan en el consultorio (ambulatorios), pues son ágiles, accesibles y mejor aceptados por las pacientes. El criterio de tratamiento más aceptado es tratar sólo las lesiones precancerosas de grado alto (NIC II y III), frecuentemente mediante resección con asa electroquirúrgica y vigilar periódicamente las lesiones de bajo grado (NIC I). La estrategia del “examen colposcópico y tratamiento inmediato”, ante sospecha de lesiones precancerosas, parece prometedora, pero sigue siendo polémica por la probabilidad de que las pacientes sean sobretratadas.

Debido a la elevada asociación de neoplasias intraepiteliales escamosas con virus papiloma humano oncogénicos se han establecido pruebas de tamizaje que identifican estos virus por medio de metodologías de biología molecular. Las técnicas para detectar los virus papiloma humano son la PCR y la captura de híbridos (Hybrid Capture II de Digene Corporation), que permiten identificar tipos de alto y bajo riesgo; el uso de esta última metodología como tamizaje ha sido aprobado por la FDA. Ambas metodologías son igualmente sensibles y menos específicas que el Papanicolaou para el diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa o neoplasia intraepitelial cervical.

Una de las grandes ventajas de combinar los estudios de determinación molecular de VPH y citología cervicovaginal es la obtención de su elevado valor predictivo negativo para neoplasia intraepitelial cervical, cuando ambos resultan negativos estas mujeres no requerirán tamizaje a corto o mediano plazo y podrían revisarse al cabo de cinco años.

Las mujeres con riesgo de contraer cáncer cervicouterino necesitan información completa y precisa para comprender los distintos procedimientos de prevención y detección oportuna. Los programas de prevención del cáncer cervicouterino deben, además, ocuparse regionalmente de abordar temas sobre las barreras culturales, emocionales y otros obstáculos que influyen para que las mujeres puedan utilizar adecuadamente los servicios de tamizaje.^{21,23} Al respecto, en un estudio con mujeres mexicanas, los principales obstáculos encontrados para asistir a los programas de tamizaje fueron: falta de información acerca del cáncer cervicouterino o sobre las pruebas de Papanicolaou, la idea de que el cáncer es una enfermedad incurable, las dificultades que sienten en la relación con el personal de atención de salud, la oposición de sus parejas sexuales para ser exploradas y su negativa personal de aceptar el tacto vaginal.²⁴ Para que un programa de prevención del cáncer cervicouterino sea eficaz debe estar integrado por un conjunto de servicios de educación, tamizaje y tratamiento de lesiones preinvasoras, con cobertura de la mayoría de las mujeres en riesgo. Si cualquiera de estos aspectos no se aplican conjuntamente, difícilmente se alcanzarán efectos positivos significativos.²¹

El diagnóstico y tratamiento ambulatorio de las pacientes con lesiones preinvasoras de cáncer cervicouterino se ha incrementado, de manera importante, durante los últimos años con el uso de la colposcopia y las técnicas de criocirugía, o resección con láser o asa electroquirúrgica. En múltiples ciudades del país, los grupos médicos especializados del sector salud y de atención privada realizan diariamente cientos de estos procedimientos.

Sin embargo, cuando la lesión preinvasora de alto grado o NIC 3 no se trata, rompe la membrana basal, penetra en el estroma cervical e infiltra los vasos linfáticos y venosos. Poco a poco invade el segmento distal del útero, la vagina, los tejidos parametriales,

ligamentos uterosacros, extendiéndose hasta la pared pélvica y órganos vecinos y puede enviar metástasis a los diferentes ganglios pélvicos y para-aórticos. Por lo general, el cáncer cervicouterino sigue un relativo patrón ordenado de progresión metastásica de los ganglios pélvicos, a los ganglios paraaórticos y a sitios distantes. Aunque las metástasis hematógenas son poco frecuentes, los pulmones, los ganglios extrapélvicos, el hígado y los huesos son los sitios más afectados.¹⁰

En el diagnóstico y tratamiento de las pacientes con cáncer cervicouterino invasor se han presentado cambios puntuales en los últimos años. Destacan el mejoramiento en la estratificación de las etapas clínicas iniciales, como la subetapificación de la etapa clínica I en: IA1, IA2, IB1 y IB2, en la cual cada etapa clínica o extensión del tumor se relaciona con esquemas terapéuticos e índices pronósticos específicos. En la etapa IA, el diagnóstico se establece midiendo la invasión microscópica del estroma en milímetros, y en la IB midiendo el volumen tumoral en centímetros. Otro avance importante ha sido la identificación de tipos histopatológicos de cáncer cervicouterino de peor pronóstico (carcinoma de células pequeñas, neuroendocrino y de células claras).²⁵ En general, las pacientes con cánceres invasores tempranos (etapas IA2, IB1, y algunos IIA con pequeño volumen tumoral) se tratan con cirugía radical o radioterapia, y las pacientes con tumores localmente avanzados (etapas IB2 a IVA) con radioterapia. En los últimos años, las pacientes con cáncer cervicouterino avanzado se han tratado con radioterapia combinada con quimioterapia, que ha producido mejoría parcial de los índices de respuesta terapéutica.^{26, 27}

INTERACCIÓN HUÉSPED-VIRUS EN LA INFECCIÓN POR VPH, CARCINOGENESIS Y PROGRESIÓN TUMORAL

La infección persistente de VPH más los cofactores moleculares que favorecen su persistencia y progresión aunados a la ineficiente respuesta inmunitaria local de la paciente son, quizá, los elementos más importantes que participan en la carcinogénesis cervical y progresión tumoral.

La primera línea de defensa en las mucosas contra la infección es su respuesta inmunitaria innata, en la

cual participan múltiples señalamientos parcialmente específicos de reconocimiento de moléculas extrañas para responder con células de la respuesta inmunitaria innata (linfocitos NK), e iniciar la respuesta celular específica (linfocitos B y T). Las células presentadoras profesionales de antígenos (CPP), particularmente las células dendríticas, son un eslabón de ambos tipos de respuesta.

Los linfocitos B de la paciente producen anticuerpos particularmente contra proteínas de la cápside L1 del VPH,²⁸ estos son efectores parciales contra la regresión de infecciones por VPH. El papel de los anticuerpos antiVPH es limitado. A diferencia de los linfocitos B, la respuesta de los linfocitos T puede ser específica y quizá sea el mecanismo efector más importante en la eliminación de las células infectadas y de las células transformadas.²⁹ Diferentes estudios han demostrado respuesta antitumoral controlada por linfocitos T contra las proteínas oncogénicas E6 y E7 del VPH 16.

En la mayoría de los casos, el control local de la infección por VPH se realiza por la eficiente respuesta del sistema inmunitario. Sin embargo, en las lesiones de alto grado, y de carcinoma *in situ* e invasor, tienen lugar diversas alteraciones en los sistemas de presentación antigénica celular, así como falla en el sistema de respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+, que impide la regresión o el control de estas lesiones.

Se han identificado diferentes mecanismos por los cuales los VPHs alteran las respuestas inmunitarias innata y celular, entre ellos: 1) la proteína E7 bloquea la actividad del INF- α , inhibiendo los genes inducibles que responden a la infección viral en el epitelio cervical y con ello los VPH no son reconocidos como extraños (señal de peligro), 2) no se genera respuesta inflamatoria, 3) liberándose además localmente citocinas inmunosupresoras, como TFG- β , IL-10 e IL-13; 4) asimismo las CPP (células de Langerhans o células dendríticas locales) son impedidas para su maduración, lo que reduce la presentación del antígeno tumoral asociado (E6 y E7), induciendo con ello que la respuesta de las poblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ no sea TH1-citolítica, sino de tolerancia.³⁰ Además, las células tumorales del cáncer cervicouterino son deficientes en la presentación de los antígenos propios y extraños por una muy frecuente desregulación en la expresión de moléculas de clase I del complejo

principal de histocompatibilidad (MHC, o HLA en el humano), debido en parte a la inestabilidad génica y a diversas mutaciones en el cromosoma 6, sitio de codificación y transcripción de las moléculas del MHC y del sistema funcional del inmunoproteosoma. Todo esto, más un microambiente inmunosupresor de citocinas TH2, conduce a que la célula tumoral escape de los mecanismos de inmunoidentificación y citotoxicidad por los linfocitos T CD8+ específicos.³⁰

PERSPECTIVAS EN EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA PACIENTE CON CÁNCER CERVICOUTERINO

En los últimos años hemos presenciado progresos sustanciales en el entendimiento del origen y la patogénesis del cáncer cervicouterino. En los próximos años la meta es la prevención y la erradicación de la mayor parte de los casos de cáncer del cuello uterino en el mundo.³¹

Sin duda, la identificación precisa de los factores virales y del huésped que contribuyen a delinear la persistencia y progresión de la neoplasia cervical en las mujeres con infecciones por VPH de alto riesgo, permitirá seleccionar las biomoléculas susceptibles de marcar potencialmente condiciones más precisas en el diagnóstico y el pronóstico. Al respecto, en la actualidad se han identificado muy pocas “marcas” biológicas, una de ellas es p16^{INK4a}, la cual parece relacionarse con elevado grado de oncogenicidad del VPH.^{6,32}

Los nuevos estudios que identifican genes, ARN y proteínas virales y del huésped con tecnologías como microarreglos, más su experimentación en sistemas de modelos en cultivos celulares y ratones transgénicos (por ejemplo el K14-VPH 16 para estudiar el efecto de los estrógenos en la carcinogénesis cervical)³² permitirán ayudar a caracterizar el microambiente tumoral y el de la respuesta inmunitaria local. En la neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer cervicouterino, los VPH oncogénicos expresan, constitutivamente, sus proteínas virales y algunas de ellas son inmunogénicas; en teoría son el blanco antigénico ideal para la respuesta inmunitaria local de la paciente. Las diferentes estrategias que emplean los VPH para evadir la respuesta inmunitaria son conocidas,³⁰ y a partir estos conocimientos diferentes grupos de investigadores trabajan manipulándolos e inmunomodulando posi-

tivamente la respuesta celular para volverla efectiva contra estas lesiones.

El desarrollo de vacunas preventivas en contra de la infección por VPH de alto riesgo parece ser promotor a corto y mediano plazo; en los siguientes años se determinará el potencial de protección y terapéutico de estas preparaciones.³³ El resultado exitoso tendría el potencial de salvar la vida de más de 200,000 mujeres por año. Se han iniciado grandes esfuerzos para construir vacunas profilácticas contra los VPH de alto riesgo, y emplear estrategias racionales inmunoterapéuticas complementarias de los tratamientos convencionales en pacientes con cáncer cervicouterino recurrentes o con alto riesgo de recurrencia.

La aplicación de vacunas preventivas o profilácticas en animales de experimentación con proteínas estructurales (L1 y L2) de VPH ensambladas en partículas parecidas a virus (PPV) ha provocado protección antitumoral efectiva. Algunas compañías y grupos de investigación han iniciado diferentes ensayos clínicos de vacunación contra VPH de alto riesgo y la mayor parte de estos ensayos se encuentra en fase II de investigación clínica. En teoría, las vacunas polivalentes que cubran 4 ó 5 de los VPH de alto riesgo prevalentes podrían prevenir 80% de los casos incidentes de cáncer cervicouterino. Para ello, se han considerado algunas vías de administración innovadoras, como por inhalación o ingestión mediante la construcción de frutas o cítricos VPH-transgénicos. Investigadores del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos y de la compañía Merck han realizado un estudio comparativo, doble ciego fase III, de vacunación profiláctica antiVPH 16 (placebo vs. PPV con L1 de VPH 16). En el corte a 17.4 meses, los resultados demostraron abatimiento significativo de la incidencia de infección persistente por VPH-16, lo cual orienta que esta estrategia tiene el potencial de reducir la incidencia del cáncer cervicouterino a mediano plazo.³⁴ Si las niñas fueran vacunadas contra los cinco VPH oncogénicos más frecuentes y este programa tuviera el mismo efecto provocado por la vacunación contra el virus de la hepatitis B en niños africanos y asiáticos iniciada en 1984, cuya prevalencia de hepatitis B decreció del 10.5% al 1.7% en 1992, aunado a una impresionante reducción de carcinoma hepatocelular, podría visualizarse el

inicio del fin del cáncer cervicouterino junto con los otros múltiples carcinomas relacionados con el VPH.³⁵

Inmunomodular positivamente la respuesta celular es el fundamento para la inmunoterapia contra el cáncer cervicouterino invasor. Esta estrategia es aún más novedosa y sólo se han realizado escasos estudios clínicos en fase I-II. En estos ensayos se ha vacunado a las pacientes con las proteínas E6 y E7 (reconocidas como antígenos tumorales asociados en cáncer cervicouterino) o con sus HLA-oligopéptidos identificados con la finalidad de expandir y activar la respuesta citotóxica de los linfocitos T CD8+ citotóxicos VPH específicos. Una de las actuales estrategias de este tipo de inmunoterapia antitumoral es emplear células dendríticas autólogas pulsadas *in vitro* con los antígenos tumorales como complementarios de la estimulación de los linfocitos T contra E7 de VPH 16 y VPH 18.³⁶

En la actualidad, en los países en desarrollo, el mejoramiento del tamizaje del cáncer cervicouterino de mujeres en riesgo tiene el potencial de salvar más vidas a corto plazo. Además de influir en el mejoramiento de la educación en salud y de la cobertura de los programas de tamizaje, en mujeres con riesgo para cáncer cervicouterino, se pueden utilizar algunas otras alternativas para este fin. Hace poco se demostró que en regiones donde los sistemas de salud no cuentan con los recursos para realizar tamizaje por citología, la identificación de lesiones acetoblanas mediante la visualización directa del cuello uterino aplicando ácido acético al 3-5% (VDA) logra, comparativamente, cifras de sensibilidad y de especificidad cercanas a las de la citología cervicovaginal,³⁷ con mejor índice costo-efectividad.³⁸ En el estudio de Sankaranarayanan y col. de una numerosa población rural en la India, se empleó tamizaje con VDA simultáneo a la aplicación de los servicios de atención primaria de salud, como promoción, colposcopia a las lesiones acetoblanas, criocirugía a las lesiones NIC 1-2, y canalización de las lesiones invasoras. Con ello, en corto tiempo, se logró elevar la participación de las mujeres en riesgo para tamizaje (63.4%), detección de NIC 1 y 2-3 (5.8 y 0.7%, respectivamente) y de cáncer cervicouterino invasor (0.2%), aplicándose crioterapia a 75% de las lesiones preinvasoras.³⁹

También podrían mejorarse los programas de tamizaje empleando nuevas técnicas de tamizaje

citológico, como el ThinPrep Pap Test, o el AutoPap system, con los cuales se intentan reducir los errores de tamizaje de laboratorio utilizando el análisis computado en la visualización del frotis celular.⁴⁰

CONCLUSIONES

El cáncer cervicouterino invasor sigue teniendo importantes repercusiones en la salud de las mujeres en todo el mundo y, en especial, en las de los países en desarrollo.

Gracias a la comprensión de la relación causal entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer cervicouterino y el conocimiento de la historia natural de la enfermedad desde el nivel molecular se plantean nuevos retos en la prevención primaria y secundaria, detección y tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical y del cáncer cervicouterino invasor. La capacidad para identificar y tratar lesiones preinvasoras cervicales permite modificar la historia natural de estas lesiones. La infección persistente de VPH más los cofactores moleculares que favorecen su persistencia y progresión, aunados a la inadecuada respuesta inmunitaria local de la paciente son, quizá, los elementos más importantes que participan en la aparición de la carcinogénesis cervical y en la progresión tumoral.

Las tasas altas de participación en los programas de tamizaje de cáncer cervicouterino son decisivas para reducir su incidencia e, indirectamente, su morbilidad y mortalidad.

Modular positivamente la respuesta inmunitaria antitumoral es una estrategia terapéutica actualmente prometedora. Se han iniciado estudios clínicos en fase III de vacunación profiláctica contra los VPH de alto riesgo con resultados positivos significativos y estudios en fase I-II de inmunoterapia celular antitumoral mediada por linfocitos T coadyuvantes para pacientes con cánceres recurrentes o con alto riesgo de recurrencia.

En los próximos años, la mejor identificación de los genes específicos (tecnologías de genómica) y su correlación con las propiedades biológicas del tumor específico (tecnologías de proteómica) involucradas en etapas preinvasoras e invasoras del cáncer cervicouterino mejorarán, aún más, el entendimiento y el tratamiento de las pacientes afectadas.

REFERENCIAS

1. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality . J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3-13.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio Mortalidad y Morbilidad 1998. Secretaría de Salud. México.
3. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus in young women. N Engl J Med 1998; 338: 423-28.
4. Schiffman M, Kruger KS. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 14-19.
5. Hildesheim A, Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review . Virus Res 2002; 89: 229-40.
6. Wang SS, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 35-40.
7. Zarama MFA, Amancio CO, Buitrón GR y col. Factores de riesgo para cáncer de cervix. Ginec Obstet Mex 2003; 71: 1 12-17.
8. Murthy N S, Mathew A. Risk factors for pre-cancerous lesions of the cervix. Eur J Cancer Prev 2000; 9 (1): 5-14.
9. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. J Natl Cancer Inst 2002; 94 (21): 1604-13.
10. Kuri SC, Eifel P, Berek J, Thigpen J. Cancer of the Cervix. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer . Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; pp: 1522-25 y 1526-48.
11. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nature Rev Cancer 2002; 2: 342-50.
12. Berumen CJ. Nuevos virus del papiloma humano descubiertos en México: su asociación con la alta incidencia del cáncer de cervix. Gac Med Mex 2003; 139 Supl (4): S3-S10.
13. Lizano M, Berumen J, Guido MC, et al. Association between human papillomavirus type 18 variants and histopathology of cervical cancer. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1227-31.
14. Berumen J, Ordoñez RM, Salmeron J, et al. Asian-american variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case control study . J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1325-30.
15. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and HPV viral load on colposcopy triage: data from the randomized atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS). J Natl Cancer Inst 2002; 94: 102-107.
16. Hernández HDM, Ornelas BL, Guido JM, et al. Association between high-risk human papillomavirus DNA load and precursor lesions of cervical cancer in Mexican women. Gynecol Oncol 2003; 90: 310-17.
17. Luft F, Klaes R, Nees M, et al. Detection of integrated papillomavirus sequences by ligation-mediated PCR (DIPS-PCR) and molecular characterization in cervical cancer cells. Int J Cancer 2001; 92: 9-17.
18. Lazo PA. The molecular genetics of cervical carcinoma. Brit J Cancer 1999; 80(12): 2008-18.
19. Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70.
20. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, et al. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. JAMA 2001; 285 (24): 3010-15. Erratum 286 (9): 1026.

Nota: los interesados en consultar las referencias restantes (21-40) pueden solicitarlas con el autor: valdespinov@yahoo.com

Atendiendo al patrón histológico, la mayoría de los cánceres de vulva y vagina, y aun dentro de su baja prevalencia, se atribuyen al tipo escamoso. El subtipo glandular resulta extremadamente infrecuente y obliga, de inicio, a descartar otra localización primaria con metástasis subsecuente a vagina o vulva.

Con ello se rigen por las mismas pautas del carcinoma epidermoide cervical, y pueden beneficiarse de la determinación del SCC en un esquema similar al anteriormente descrito, aunque con menor sensibilidad global. Existen pocos estudios relativos a vulva y vagina, pero parecen coincidentes en una utilización prudente del SCC en relación con el seguimiento, y con una proporcionalidad del nivel del marcador en el momento del diagnóstico al estadio avanzado de la enfermedad (23,29).

Reproducido de: Ponce i Sebastià, Martí Cardona, Balagueró Lladó L. Marcadores tumorales en cáncer ginecológico. En: Cabero Roura L, ed. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Tomo 2. Madrid: Médica Panamericana, 2003; pp: 1653-61.

Obstrucción ureteral: una complicación no frecuente de la colposuspensión de Burch. Comunicación de dos casos

Sergio Alberto Flores Rosas, * Rafael Cabrera Jácome, **Alejandro Galeano Portillo***

RESUMEN

La lesión de las vías urinarias es un riesgo inherente a la cirugía pélvica. Su frecuencia real es difícil de establecer debido a que no todas las lesiones se reportan. Se comunican dos casos de obstrucción del uréter luego de la colposuspensión de Burch, y cómo se resolvieron. La obstrucción del uréter es una complicación rara, pero de graves consecuencias médico legales si no se resuelve oportunamente. La frecuencia en nuestro servicio fue del 0.41%, en 240 cirugías de Burch que se realizaron entre el mes de abril de 1997 y junio del 2000.

Palabras clave: colposuspensión de Burch, obstrucción ureteral.

ABSTRACT

The injury of the urinary tract in a pelvic surgery is inherent, its real frequency in which it presents, is difficult to establish, due that not all the lesions are published. In this article, two cases of ureteral obstruction posterior to a Burch-procedure, and the way they were resolved is reported. The ureteral obstruction is a very rare complication, but one that has the worst and severe medico-legal consequences, if they are not resolved opportunely. Its frequency in our service was of 0.41%, in 240 Burch-procedures that were realized during April of 1997 and June of 2000.

Keys words: Burch-colposuspension, ureteral obstruction.

La colposuspensión retropúbica descrita por Burch^{1,2} ha pasado la prueba del tiempo, conservando al paso de los años buenos resultados en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo. Se ha convertido en una referencia obligada y en el estándar de oro con la cual se comparan todas las demás técnicas quirúrgicas. En la actualidad, la técnica modificada por Tanagho³ es la que más se realiza en nuestros centros de trabajo.

Como todo procedimiento quirúrgico, no está exenta de complicaciones, de las cuales se han descrito:

disfunción de vaciamiento, vejiga hiperactiva, cistotomía, lesión ureteral, infección de las vías urinarias y hemorragias. Muy pocas veces pueden ocurrir complicaciones más serias, como tromboembolismo venoso y fístula vesicovaginal. Además, se han reportado secuelas tardías, como enterocele posquirúrgico.

La lesión de las vías urinarias es un riesgo inherente a la cirugía pélvica y sucede en 0.5 a 2.0% de los casos; su frecuencia real es difícil de establecer debido a que no todas las lesiones se reportan. La obstrucción del uréter, posterior a la colposuspensión de Burch, es una complicación rara; la revisión de la literatura reveló escasamente 20 casos.⁴⁻⁹ Este subregistro quizá se deba a que la lesión ureteral pasa inadvertida por el cirujano y su resolución se realiza en otras unidades hospitalarias. En ocasiones, la complicación no identificada puede originar un daño silente que quizá llegue hasta la pérdida renal. A pesar de que la lesión urinaria es una complicación rara durante la colposuspensión de Burch, no se debe pasar por alto la posibilidad de su existencia, sobre todo cuando existan situaciones clínicas concomitantes con mayor riesgo, como anatomía distorsionada,

* Médico adscrito al servicio de uroginecología del Hospital General Regional núm. 46, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

** Médico adscrito al servicio de uroginecología del Hospital de Ginecoobstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

*** Médico adscrito al servicio de uroginecología del Hospital General de Zona núm. 45, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Recibido: 6 de octubre, 2003. Aceptado: 12 de febrero, 2004

Correspondencia: Dr. Sergio Alberto Flores Rosas, Alcalde 2173 Colonia Santa Mónica, 44220, Guadalajara, Jalisco
Correo electrónico: fsergioalberto@hotmail.com.mx

pérdida de visibilidad o ambas circunstancias. El propósito primordial de este reporte es hacer un llamado de atención a todos los médicos que realizan esta cirugía y comentar algunas medidas preventivas necesarias para evitar esta complicación.

Los autores comunican dos casos de obstrucción del uréter posterior a la colposuspensión de Burch. El primero de ellos sucedió en el año de 1995 en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, Jalisco. En esta unidad, en una revisión de 214 casos (en 22 años) de fístula u obstrucción urinaria estuvo involucrado el uréter en 43 casos.¹⁰ La colposuspensión de Burch contribuyó con tres casos de fístula vesical y ninguna lesión del uréter; el caso que se reporta se omitió involuntariamente en esa ocasión. El segundo caso sucedió en el Hospital General Regional núm. 46 del IMSS de la misma ciudad, en el año 2000, en donde en el servicio de urología ginecológica se registraron 240 procedimientos de Burch entre el mes de abril de 1997 y junio del 2002, lo que da una frecuencia de obstrucción del uréter de 0.41%.

CASO 1

Paciente femenina de 63 años de edad, gran múltipara (16 partos, uno gemelar), con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y artritis reumatoide. Padece tuberculosis pulmonar a los 47 años; le realizaron apendicetomía a los 23 años y plastias vaginales a los 50 años. Consultó por un proceso de incontinencia urinaria de 22 años de evolución, que repercute en forma significativa en su calidad de vida, pues requiere traer

pañal a diario. El estudio uroginecológico reveló incontinencia urinaria mixta severa, con predominio de esfuerzo, movilidad uretral moderada, uretrocistocele estadio II, e insuficiencia perineal II. Recibió tratamiento médico conservador, con disminución de los síntomas de inestabilidad vesical pero persistencia de la incontinencia urinaria de esfuerzo como problema higiénico-social, por lo que se decidió operarla (colposuspensión de Burch) con prolene del número 0. Tuvo sangrado transoperatorio que dificultó la visibilidad y que ameritó drenaje por aspiración del espacio de Rethzius (*dreno back*). El drenaje urinario elegido fue suprapúbico con sonda de Foley núm. 18.

La evolución postoperatoria fue tórpida. El primer día el drenaje urinario suprapúbico no funcionó y se cambió a uretral. En los siguientes días se agregó equimosis en el sitio de la herida quirúrgica, distensión abdominal, dolor en la fosa renal izquierda, edema de los miembros inferiores y salida de orina por el *dreno back*. Los exámenes de laboratorio demuestran la aparición de anemia (figura 1), retención de azoados (figuras 2 y 3) y control inestable de la glucemia (figura 4). En el ecosonograma se observó al riñón derecho de 13.3 x 7.2 cm, con dilatación pielocalicial hasta 2.5 cm; en el riñón izquierdo de 9.7 x 5.1 x 6.2 cm, no se visualizó el uréter; en la cavidad abdominal abundante líquido libre. Al quinto día de postoperatorio se intentó la cistoscopia con el propósito de cateterizar los uréteres, sin lograr el objetivo por la imposibilidad de visualizar los meatos; lo anterior debido a la arquitectura vesical modificada por la cirugía de Burch. Se reintervino al octavo día y se le extrajeron casi 1.5 litros de orina de la cavidad peritoneal, adjudicando la situación al orificio del drenaje urinario suprapúbico, pues no se encontró

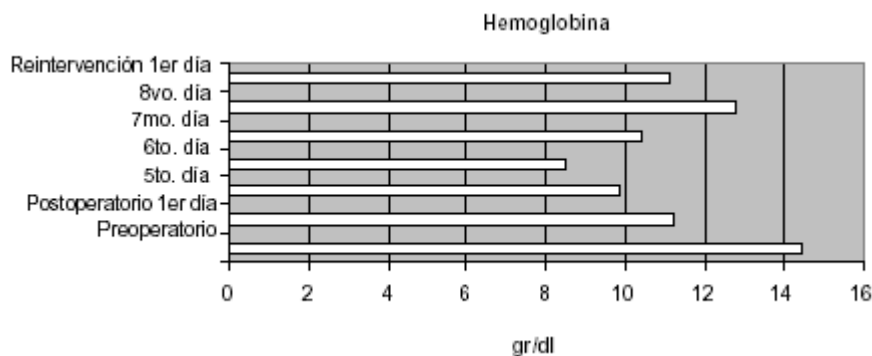


Figura 1. Comportamiento de cifras de hemoglobina con mejoría después de la transfusión.

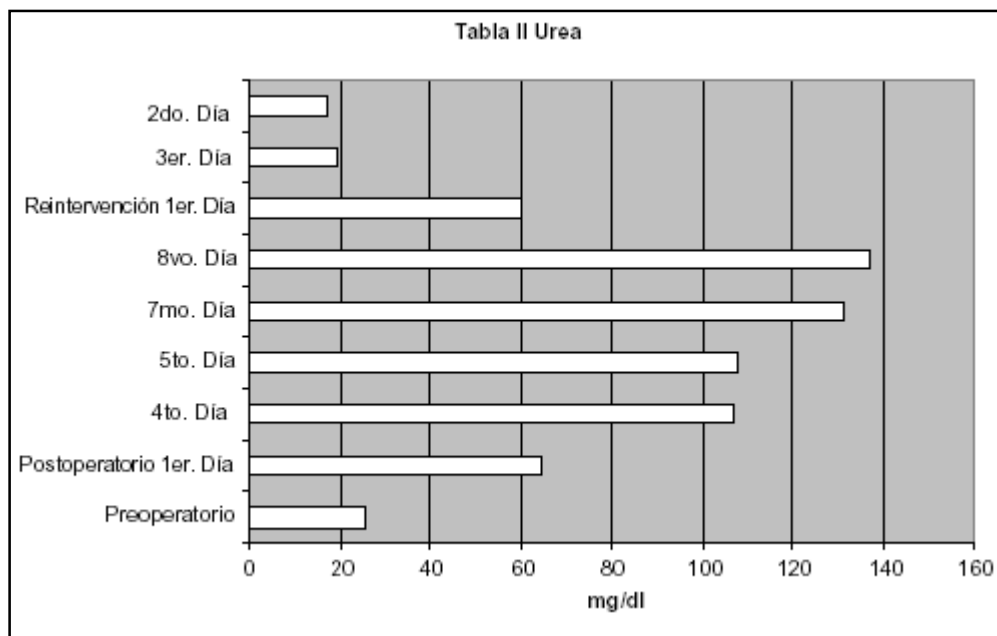


Figura 2. Comportamiento de las cifras de urea sanguínea, disminución después de la reintervención quirúrgica.

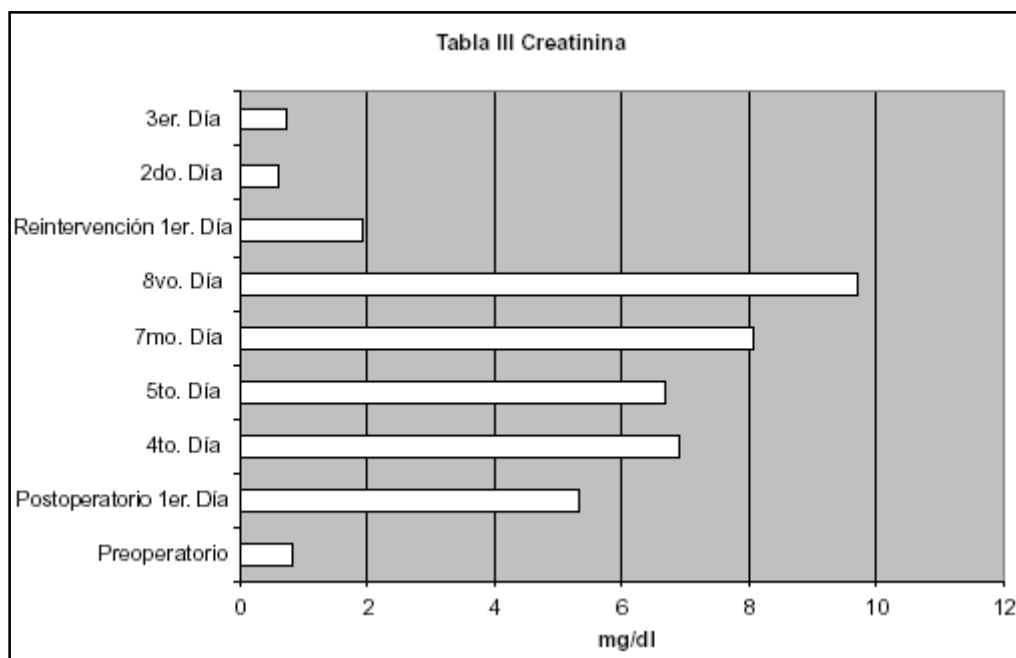
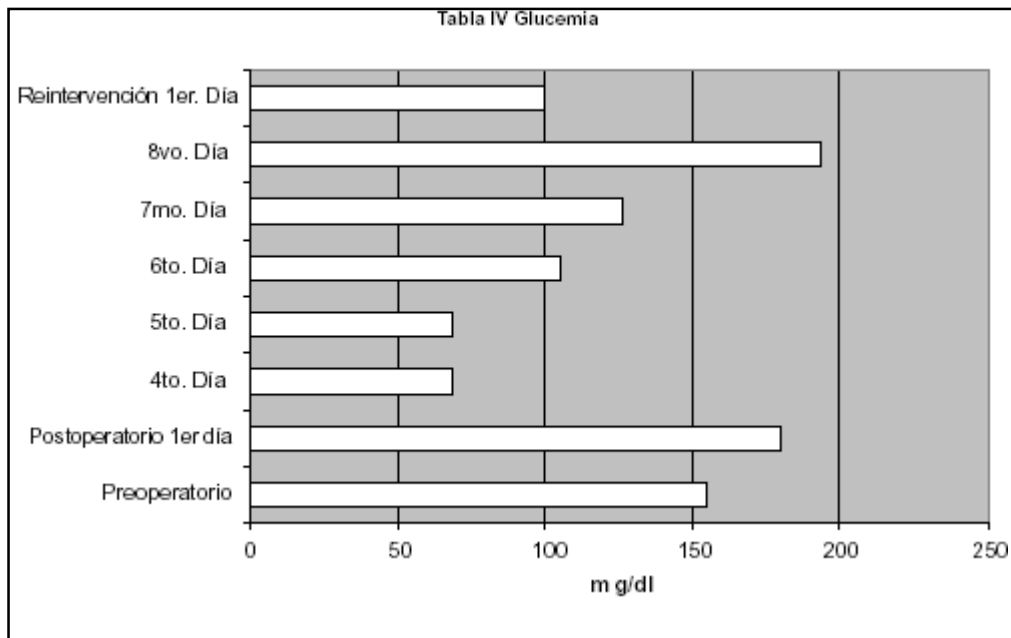


Figura 3. Comportamiento de las cifras de creatinina sanguínea, disminución después de la reintervención quirúrgica.



Cuadro 4. Comportamiento de las cifras de glucemia en el pre y posoperatorio.

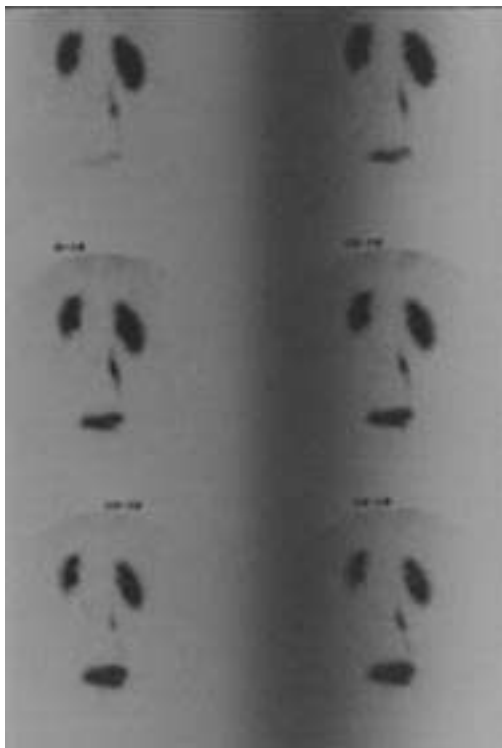


Foto 1. Gamagrama renal que muestra hipocaptación en el riñón del lado izquierdo.

otra lesión. Se realizó la cistotomía, pero fue necesario retirar los puntos de la cirugía de Burch, antes de poder cateterizar los uréteres debido al acodamiento que provocaba la uretrosuspensión. Después de la reintervención, la evolución fue satisfactoria; las concentraciones de azoados retornaron a las cifras normales y la glucemia fue normal. El gammagrama solicitado tres meses después demostró hipocaptación en el riñón izquierdo (fotografía 1).

Paciente femenina de 49 años de edad, múltipara, con partos distócicos, índice de masa corporal de 32.5, estreñimiento crónico. Refiere que habitualmente levanta objetos pesados. Probable hernia en la quinta vértebra lumbar. En 1991 se le realizó histerectomía abdominal que se complicó con una fístula vésico-vaginal que se reparó por vía vaginal. La paciente acudió a consulta debido a la incontinencia urinaria de 24 años de evolución, con repercusión psicosocial moderada. Al término del estudio uroginecológico se concluyó que la paciente tenía: incontinencia urinaria de esfuerzo, movilidad uretral severa por prueba del Q-Tip de 85 grados al máximo esfuerzo, uretrocistocele estadio I, y rectocele estadio I. Se realizó colposuspensión de Burch

con PDS del núm. 0. Durante el procedimiento quirúrgico sobrevino un sangrado que ameritó aplicación de puntos de hemostasia.

En los dos primeros días de postoperatorio, la evolución fue normal. Al tercer día tuvo náusea, vómito y leve distensión abdominal, que cedió con un antiemético. No obstante, se dejó hospitalizada durante dos días más, mismos que transcurrieron sin novedad, por lo que se dio de alta al quinto día. Acudió al hospital ocho días después de la operación para que le retiraran los puntos. En esa oportunidad refirió que sintió dolor persistente en la fosa renal del lado derecho. Se intentó practicar una cistoscopia, sin éxito por el dolor que se despertaba, lo que hizo sospechar la existencia de lesión uretral. Se solicitó una urografía excretora con placa tardía, que se realizó al siguiente día, y se comprobó el deterioro del uréter derecho. Al décimo día del postoperatorio se intentó realizarle una cistoscopia bajo anestesia para cateterizar el uréter, pero fue imposible debido a la anatomía distorsionada por la colposuspensión. Ante esta situación se decidió realizarle laparotomía con incisión de Gibson. Se retiraron las suturas de los puntos de Burch y se encontró un hematoma en el espacio de Rethzius y el uréter obstruido al entrar a la vejiga. Se le hizo una ureteronecistostomía con técnica de Politano; se le dejó un catéter doble J como férula y drenaje urinario suprapúbico.

La evolución después de la reintervención fue satisfactoria. La urografía excretora y los exámenes de control resultaron normales. A los seis meses de la operación se le realizó una medición objetiva del piso pélvico y se observó que a pesar de haber retirado los puntos de Burch, el uretrocistocele estaba corregido, Q-Tip al máximo esfuerzo de 25 grados. La paciente no refería incontinencia de esfuerzo, pero sí datos leves de inestabilidad vesical de novo, que mejoraron con el tratamiento médico.

DISCUSIÓN

Al reflexionar sobre las circunstancias que llevaron a la complicación en los dos casos que se comunican, se encontró que las pacientes ya habían sido operadas. El proceso cicatrizal, de alguna manera, distorsiona la anatomía, dificulta la disección, facilita la hemorragia

y entorpece la visibilidad, todas situaciones de riesgo para lesionar las vías urinarias. Lo anterior, de alguna manera, complicó el procedimiento quirúrgico y provocó, en el primer caso, el acodamiento de ambos uréteres, y en el segundo, la obstrucción por ligadura de uno de ellos. El acodamiento del uréter distal se puede originar si se colocan las suturas demasiado cercanas a la pared vesical y más arriba del sitio técnicamente descrito, debido a la tracción directa hacia el ligamento de Cooper. La obstrucción del uréter distal está en relación con la ligadura por colocar las suturas muy cercanas a la pared vesical, o en el afán de cohibir una hemorragia, aplicar puntos cerca de la pared vesical o a través de ella. El gamagrama que se comunica en el primer caso sugiere daño renal previo a la intervención, situación que de alguna manera estaba compensada y que se comprometió con el acodamiento de los uréteres provocado por la cirugía de Burch. En el segundo caso, llama la atención que a pesar de haber retirado los puntos de la colposuspensión, se corrigieron las leves alteraciones de la pared vaginal anterior y la incontinencia de esfuerzo seguramente fue consecuencia del proceso de fibrosis cicatricial.

COMENTARIOS

Hablar de complicaciones en nuestra práctica médica quirúrgica es un tema que a la mayoría nos resulta difícil de aceptar. Sin embargo, esto sucede cuando es necesario hacer un alto y enfrentar el problema con una actitud autocrítica. La reflexión y el análisis de las consecuencias de nuestros actos u omisiones nos ayudará a encontrar el equilibrio necesario para superar la situación emocional que sobreviene cuando existe una complicación, y nos dará la serenidad suficiente para elegir la acción adecuada que corrija el problema. Esto, a la postre, si se toma de manera positiva, beneficiará nuestra superación profesional y personal, al saber aprender valiosas lecciones, incluso de una mala experiencia.

Es conveniente en la realización del procedimiento de Burch insistir en la aportación de Tanagho, quien sugirió colocar dos puntos en la pared vaginal anterior en vez de tres de cada lado, a la altura de la unión uretro-vesical 1 a 2 cm de apartados, y tan laterales como técnicamente fuera posible. Él también insistió

que la pared vaginal no necesita unirse al ligamento de Cooper y esto mismo evita excesiva tensión sobre la pared vaginal y la posibilidad de sobrecorrección y acodamiento de los uréteres. Nosotros seguimos esta recomendación en nuestros servicios y estamos convencidos que los buenos porcentajes de curación, con tan baja incidencia de daño al uréter, se debe a ello. Sin lugar a dudas, la mejor manera de prevenir la lesión a las vías urinarias durante un procedimiento quirúrgico será mediante: una disección cuidadosa y una técnica depurada. Cuando existan factores de riesgo de lesión se extremarán las precauciones y se agotarán los recursos que se tengan disponibles para identificarla en el intraoperatorio, corregirla en ese momento y evitar mayores complicaciones. La teloscopia descrita por Timmons y Addison,¹² con el propósito de evaluar la integridad de las vías urinarias, es un recurso recomendado por varios autores.^{13,14,15} Consiste en introducir un endoscopio de 0, 30 ó 70 grados sin su camisa, a través de una cistotomía extraperitoneal en el domo de la vejiga previamente distendida con 300-500 mL de solución, colocando una sutura de material absorbible alrededor de la misma que servirá para apretar y ajustar al endoscopio para evitar fugas mientras se realiza el estudio. Después, al retirar el endoscopio, se puede aprovechar la cistotomía, si se desea, para colocar una sonda de Foley para drenaje suprapúbico. Consideramos a la teloscopia un procedimiento útil, que debería implantarse de manera rutinaria en nuestro medio, si no es posible en todos los casos, sí cuando se tenga sospecha o duda de lesión y como un procedimiento de enseñanza cuando se trabaja con médicos en adiestramiento. Por desgracia, la mayor parte de las lesiones del uréter se identifican durante el postoperatorio, tiempo en el que se dificulta la cistoscopia y, en ocasiones, como en los casos presentados, es imposible, debido a la modificación de la arquitectura del triángulo vesical. Cuando es posible realizarla, la colocación de un catéter doble J puede ser suficiente para resolver una obstrucción parcial. En caso contrario, hecho el diagnóstico, se debe ac-

tuar con cierta premura para preservar la integridad anatómica y funcional del riñón afectado, realizando lo que sea necesario y lo que las condiciones de la paciente permitan.

REFERENCIAS

1. Burch JC. Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence, cystocele, and prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:281-90.
2. Burch JC. Cooper's ligament urethrovesical suspension for stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100: 764-74.
3. Tanagho EA. Colpocystourethropey: the way we do it. *J Urol* 1976; 116:751-53.
4. Maulik TG. Kinked ureter with unilateral obstructive uropathy complicating Burch colposuspension. *The Journal of Urology* 1983;130: 135.
5. Applegate GB, Bass KM, Kubik CJ. Ureteral obstruction as a complication of the Burch colposuspension procedure: case report. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156: 445.
6. Virtanen HS, Kilholma PJA, Markinen JI, Nurmi MJ, Chancellor MB. Ureteral injuries in conjunction with Burch colposuspension. *Int Urogynecol J* 1995;6: 1 14-18.
7. Ferriani RA, Silva de Sa MF, Dias de Moura M, Charaffedine MN, De Freitas Junior AH. Ureteral Blockage as a Complication of Burch Colposuspension: Report of 6 Cases. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29:239-40.
8. Stevenson KR, Cholhan HJ, Hartmann DM, Buchsbaum GM, Guzick DS. Lower urinary tract injury during the Burch procedure: Is there a role for routine cystoscopy? *Am J Obstet Gynecol* 1999;181 (1): 35-38.
9. Goodno JA Jr, Powers TW, Harris VD. Ureteral Injury in Gynecologic Surgery: A Ten Years Review in a Community Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(6);1817-22.
10. Flores Carreras O, Cabrera JR, Galeano P A, Torres FE. Fistulas of the Urinary Tract in Gynecologic and Obstetric Surgery. *Int Urogynecol J* 2001; 12(3): 203-14.
11. Flores RS, Flores CO, Cabrera JR. Prolapso genital posterior a la colposuspensión de Burch. *Ginecol Obstet Mex* 1999; 67(10):497-502.
12. Timmons MC, Addison WA. Suprapubic telescopy: Extraperitoneal intraoperative technique to demonstrate ureteral patency. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (1):137-39.
13. Miklos JR, Kohli N, Sze EH, et al. Percutaneous suprapubic teloscopy: a minimally invasive cystoscopy technique. *Obstet Gynecol* 1997; 89:476-78.
14. Pace J, Ballard CA, Klutke J, et al. Intraoperative transvesical cystoscopy for urogynecologic procedures. *Int Urogynecol J* 1997; 8:265-69.
15. Aronson. Urinary Tract injury in Pelvic Surgery. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45(2): 428-38.

Embarazo ectópico tubario abortado a la cavidad abdominal. Tratamiento con metotrexato por vía oral. Comunicación de un caso

Jesús Rodríguez Cardoso*

RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente con diagnóstico de embarazo ectópico abortado a la cavidad abdominal que fue tratada con metotrexato por vía oral en dosis fraccionada, como tratamiento médico conservador, con resultados favorables.

Palabras clave: embarazo ectópico, metotrexato, vía oral.

ABSTRACT

Report of a case of ectopic pregnancy, treated with oral methotrexate qd. as medical management of tubal pregnancy. We report a successful case.

Key words: ectopic pregnancy, methotrexate, orally.

Si bien durante los últimos años ha aumentado la frecuencia del embarazo ectópico, los recursos tecnológicos permiten realizar diagnósticos tempranos que a su vez facilitan el inicio de tratamientos conservadores, quirúrgicos o médicos, que repercuten favorablemente en la capacidad reproductora de la paciente.

Enseguida se describe el caso de una paciente tratada con metotrexato por vía oral.

COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 40 años de edad, con tres embarazos, un aborto (espontáneo) y uno ectópico en el lado derecho que se resolvió con salpingectomía. Al momento de la consulta llevaba cinco semanas y cuatro días en amenorrea; la última menstruación se registró el día 23 de diciembre del 2001. Un día antes de acudir a la consulta tuvo sangrado transvaginal escaso, de color marrón oscuro (la paciente no lo reconoció como menstruación) y dolor en la parte baja de la espalda.

Durante la exploración física se percibió dolor escaso en el anexo izquierdo, sin señales de irritación peritoneal. Se le practicó una prueba inmunológica de embarazo que resultó positiva. La cuantificación de la fracción beta de gonadotropina coriónica humana dio un valor de 2,560 mUI/mL. El ecosonograma endovaginal reportó la existencia de signos compatibles con embarazo ectópico ubicado en el lado izquierdo y abortado a la cavidad; la imagen era anecoica de forma anular de 7 x 5 x 8 mm localizada en el ligamento ancho del lado izquierdo. También se encontró escaso líquido libre en la cavidad, aproximadamente 10 mL.

Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron: Hb 13.7g/dL, plaquetas 293 mil/mm³, leucocitos 5,600 por mm³.

Al momento de la exploración física la paciente se encontró adecuadamente hidratada, con talla de 1.63 m, peso de 58 kg. Tensión arterial: 110/70. Frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto. Frecuencia respiratoria de 20 por minuto. Temperatura de 36.5 °C. En cuanto a su situación cardiopulmonar y hemodinámica se encontró estable. No se encontraron antecedentes que contraindicaran el tratamiento médico conservador. Se le prescribió metotrexato en tabletas en dosis de 2.5 mg, cinco cada seis horas, durante cuatro días. La dosis total fue de 50 mg.

* Médico ginecoobstetra del Hospital Total Assist. Cancún, Quintana Roo.

Recibido: Agosto 5, 2003. Aceptado: Enero 15, 2004.

La paciente ingirió una tableta de 10 mg de metoclopramida entre la primera y segunda dosis de metotrexato, con lo que disminuyeron las náuseas. Se le citó para revisión de control a los tres días, previa información de las señales de urgencia médica. En la cita de control la paciente refirió que sintió menos dolor y que tuvo menos sangrado.

Los exámenes practicados para control al tercer día posterior al inicio del tratamiento mostraron: Hb 13 g/dL, HtC 38.8%, leucocitos 5,400 mm^3 , plaquetas 377 mil/ mm^3 . La cuantificación de la fracción beta de gonadotropina coriónica humana fue de 320 mUI/mL. Se le citó para revisión de control cuatro días después. En la segunda cita de control (séptimo día postratamiento) la paciente refirió haber tenido sangrado transvaginal abundante el día anterior, acompañado de dolor relacionado con el de tipo menstrual.

Resultados de laboratorio: CGChfB 40 mUI, Hb 12.9 g/dL, HtC 38.2%, plaquetas: 386 mil/ mm^3 . Nuevamente volvió a citarse a la paciente a revisión una semana después.

En el decimoquinto día postratamiento la paciente tuvo CGChfB de cero mUI/mL, sin indicios ultrasonográficos de existencia de saco gestacional. Se le citó para una revisión de control al cabo de 30 días o cita abierta para urgencias.

CONCLUSIONES

El metotrexato es un antagonista del ácido folínico que inhibe la reductasa del ácido dihidrofólico e interfiere con la síntesis del DNA, la replicación y la reparación celular. Si bien se ha reportado un alto potencial de toxicidad, ésta es dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento. En el tratamiento del embarazo ectópico se informa que la toxicidad es leve y de resolución espontánea, porque se prescriben dosis bajas durante poco tiempo, en comparación con los tratamientos oncológicos.

En los adultos, la absorción oral del metotrexato es dependiente de la dosis. Los valores plasmáticos máxi-

mos se alcanzan en 1 o 2 horas. Las dosis de 30 mg/ m^2 , o menores de metotrexato, por lo general se absorben de manera satisfactoria, con biodisponibilidad cercana al 60%. Por todo esto, en el caso que aquí se comunica se decidió la administración por vía oral.

Con base en lo hasta aquí señalado se concluye que el tratamiento médico del embarazo ectópico con metotrexato por vía oral es bien tolerado y con escasos efectos colaterales. La mayor eficacia y la posibilidad de usar menos dosis dependen del diagnóstico temprano.

REFERENCIAS

1. Alexander JM, Rouse DJ, Varner E, Austin JM. Treatment of the small unruptured ectopic pregnancy: a cost analysis of methotrexate versus laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:123-27.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Ectopic Pregnancy. ACOG Technical Bulletin 150. Washington: ACOG, 1990.
3. Brown DL, Doubilet PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. *J Ultrasound Med* 1994; 13:259-66.
4. Korhonen J, Stenman UH, Ylostalo P. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 61:632-36.
5. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1354-58.
6. Ory SJ. New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *JAMA* 1992; 267:534-37.
7. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1840-48.
8. Stock RJ. Persistent tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 267-70.
9. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1759-65.
10. Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 749-53.
11. Wolf GC, Nickisch SA, George KE, Teicher JR, Simms TD. Completely nonsurgical management of ectopic pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 232-35.
12. Yao M, Tulandi T, Falcone T. Treatment of ectopic pregnancy by systemic methotrexate, transvaginal methotrexate, and operative laparoscopy. *Int J Fertil* 1996; 41: 470-75.

Empleo de la Rana Montezumae Baird en el Diagnóstico Biológico del Embarazo*

J Martín Giménez Miranda y Ovidio Mendoza Chafreau

Desde los trabajos de Hogben (1) que utiliza un batracio, el *Xenopus Laevis* Daudin, para el diagnóstico precoz del embarazo, inyectando orina de embarazada; los más recientes de Galli Mainini (2) en Argentina, usando el *Bufo Arenarum*; los de Ramírez Olivilla, Benach y Martell en Cuba (3), en la Rana Toro; los de Wiltberger y Miller (4) en Norteamérica en la Rana Pipians, nos hicieron pensar que en nuestro medio debía existir un batracio que respondiera de manera semejante, a los antes citados, con excepción del sapo de garras usado por Hogben, que se encuentra solamente en Sudáfrica.

Nuestras primeras experiencias (*) fueron llevadas a cabo con diversas variedades de ranas machos y los resultados fueron irregulares, unos negativos, otros positivos, y en varias ocasiones murieron los animales después de la inyección. Los fracasos obtenidos los atribuimos a que en algunas de las variedades, los caracteres sexuales secundarios no son muy aparentes y se prestan a confusiones y, otras veces, al poco peso del animal -25 gramos- que no tolera grandes cantidades de orina. Al final encontramos la rana *Montezumae* con la que hemos estado trabajando (**).

Clasificación de la rana Montezumae, desde el punto de vista zoológico:

Reino. - Animal	Familia. -Ranidae
Phylum.- Chordata	Subfamilia. Raninae
Subphylum.-Vertebrata	Género.- Rana
Clase.- Anphibia	Especie.- Montezumae
Orden.- Salientia	

Distribución geográfica.- Su distribución geográfica comprende gran parte de la República Mexicana, principalmente en su parte central, habiendo sido encontrados especímenes de esta rama en las siguientes entidades: Distrito Federal y Estados de México, Aguascalientes, Michoacán, Puebla, Querétaro, Jalisco, Hidalgo, Guanajuato, Veracruz, Oaxaca y Tabasco. Es probable que en algunas regiones intermedias también existan.

Morfología exterior.- Su color es moreno o grisáceo, con manchas redondas u ovaladas más oscuras y circundadas por series de manchitas blancas. Presenta manchas semejantes e igualmente limitadas en las patas, siendo a veces tan grandes, que semejan bandas transversales. Tienen un pliegue glandular dorsolateral; sus patas son cortas, alcanzando el talón hasta un punto intermedio entre el tímpano y el ojo; sus pies y manos son más bien pequeños y tiene tubérculos subarticulares diminutos; las puntas de los dedos de los pies están ligeramente engrosadas; el primer dedo de la mano es más largo que el segundo; tiene papilas o crestas longitudinales entre los pliegues glandulares dorsolaterales; los costados están cubiertos con gran cantidad de pequeños tubérculos de tamaño uniforme; su vientre generalmente es de color blanquecino y sin manchas, y sus patas y manos con un ligero color rosado. El macho adulto mide de 6 a 11 centímetros de longitud de la cabeza a la extremidad del cóccix, y su peso oscila alrededor de 60 gramos. El macho se diferencia de la hembra en su menor tamaño, sus brazos

* Trabajo leído en la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia el 28 de abril de 1949.

Artículo publicado en el volumen IV, número 4 de 1949, páginas: 281-286.

* Trabajos realizados en el Instituto de Enfermedades Tropicales, en colaboración con el alumno de 5° Año de Medicina, V. Parrilla, en el Laboratorio a cargo del Dr. L. Fierro del Río.

** Estos trabajos fueron llevados a cabo en el Hospital Central Militar, en el Laboratorio de Histopatología a cargo del Dr. F. Márquez Iturrigaría y del Dr. H. Romo Bolán. La experiencia de éste último, quien trabajó al lado de Galli Mainini, durante su estancia en Argentina, fue una ayuda valiosa para resolver ciertas dudas que teníamos en el principio de nuestro trabajo.

son más cortos y anchos y con una callosidad negra en el pulgar; tiene también una característica que no posee la hembra, la presencia de un saco vocal a cada lado de la extremidad cefálica, sacos que se llenan de aire cuando croa. Tomando al animal por las axilas, entre el índice y el pulgar y haciendo compresiones rítmicas, se provoca el croar del macho y de la hembra, siendo más intenso y de tono más grave el del primero. Colocando el macho sobre la cara dorsal y frotándole el pecho con los dedos, responde abrazándose de los dedos (reflejo del brazo sólo presente en el macho). El vientre de la hembra es más ancho, sobre todo durante la época del celo, por encontrarse cargada de huevos.

Estos datos fueron proporcionados por el Dr. Rafael Martín del Campo, del Instituto de Biología.

TÉCNICA

Con objeto de evitar errores en los principios de nuestros experimentos, procuramos trabajar en condiciones ideales, con orinas de mujeres en las que clínicamente se podía comprobar con facilidad el embarazo, o con Friedman positivo y utilizando orina de la primera micción del día, sin concentración, filtración, ni ajuste de pH, etc.

La cantidad inyectada es de 1 c.c. por cada 10 gramos de animal. La inyección se hace en el saco linfático dorsal, usando una aguja de pequeño calibre (24-26) y presionando durante breves momentos con un dedo el orificio que deja la aguja, para evitar el reflujo de orina.

Utilizamos cuando menos dos ranas.

La pipeta para la extracción de la orina, es un tubo de vidrio de gotero, con orificio de calibre apropiado a la cloaca; no es necesario que tenga bulbo de goma, pues la orina asciende por capilaridad.

La observación al microscopio se hace depositando una gota en una laminilla y observándola con objetivo a seco débil; los espermatozoides se identifican fácilmente por su forma y su movilidad.

Se considera positiva la prueba cuando se encuentran espermatozoides en la orina de la rana macho, como máximo a la veinticuatro horas.

RESULTADOS OBTENIDOS

Número de reacciones practicadas	100
Positivas falsas	0

Positivas verdaderas	97
Negativa a los 5 meses de embarazo	1
Negativa con dos meses de embarazo (La orina tenía 61 horas de recogida y sólo se inyectaron uno y medio c.c)	1
Negativa con un mes de amenorrea (Este resultado es dudoso, por no haberse podido comprobar, hasta la fecha, si existe embarazo)	1
Total	100

VELOCIDAD DE LA REACCIÓN

Tiempo mínimo.- Reacción positiva a los 15 minutos de inyectado el animal.

Tiempo máximo.- Sólo uno de los 100 casos dio resultado positivo a las 24 horas, y se pudo comprobar que la enferma había tenido un aborto de dos meses, cuatro días antes de haberse recogido la orina, y en la cavidad uterina sólo quedaban restos coriales.

El resto de las reacciones dio resultados positivos en su mayoría a la hora, y como máximo, a las seis horas.

Después de inyectadas las ranas, los espermatozoides desaparecieron de la cloaca en un tiempo mínimo de 18 horas, y máximo a los cinco y medio días.

Se obtuvo un resultado positivo con cuatro días de amenorrea, y otro con cinco y medio meses de embarazo.

La cantidad mínima de orina inyectada, con resultado positivo, fue de medio centímetro cúbico.

La orina de un caso de corioepitelioma, radiado, dio resultado negativo.

En una ocasión se inyectó orina que tenía 58 horas de emitida, y el resultado fue positivo.

Se practicaron cinco reacciones de Friedman; cuatro de éstas dieron resultados iguales a los obtenidos con la rana macho montezumae y una fue positiva, siendo la de la rana montezumae negativa. Esto se comprobó clínicamente por haberse encontrado sólo restos coriales en la cavidad uterina.

Algunas ranas fueron inyectadas hasta en tres ocasiones, observándose que la última vez los resultados fueron inconstantes.

El 6% de las ranas murieron después de la inyección de orina.

Las ranas lastimadas no deben usarse, porque sus respuestas son muy variables.

Las reacciones fueron practicadas en los meses de febrero, marzo y abril.

De estos resultados podemos deducir: que si se inyectan dos ranas machos montezumae, con orina de la primera micción de mujer con embarazo menor de tres meses, en cantidad proporcional al peso del animal y se hace la lectura como máximo a las seis horas, los resultados serán 100% positivos.

CONCLUSIONES

En vista de los resultados tan halagadores obtenidos hasta la fecha, creemos que la rana montezumae puede ser utilizada para el diagnóstico biológico precoz del embarazo, siguiendo los procedimientos ideados por Galli Mainini en el Bufo Arenarum. Aunque el número de reacciones practicadas no es concluyente, creemos que las respuestas son más rápidas que las obtenidas en el sapo mencionado.

La reacción de Galli Mainini en la rana Montezumae reúne las cualidades del procedimiento original, sencillez y economía.

Agradecemos la colaboración de los médicos que se sirvieron mandar las muestras de orina de sus pacientes y siguieron el curso clínico de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. S.L. Robbins F. Parker, Jr. and W.C. Doyle. (Boston).- Use of South African Frog (*Xenopus Laevis*) in Diagnosis of Pregnancy -Year Book of Obstetrics and Gynecology- 1946. Pág. 39
2. Galli Mainini C.- Reacción Diagnóstica del embarazo en la que se usa el sapo macho como animal reactivo.- Rev. Soc. Bioquím. Arg. 1947.-14, 171.
Galli Mainini C.- Ovulación del Bufo Arenarum Hensel con gonadotropina coriónica. -Rev. Soc. Arg. Biol.- 1947.- 23, 299.
Galli Mainini C.- Estudio sobre la acción de la Gonadotropina sobre el sapo macho.- Rev. Soc. Arg. Biol.- 1947.- 23, 125.
- Galli Mainini C.- Reacción diagnóstica del embarazo en la que se usa el sapo macho como animal reactivo.- Semana Médica.- 1947.- 54, 337.
- Galli Mainini C.- Reacción Diagnóstica del embarazo y acción de las gonadotropinas en el sapo macho.- Semana Médica.- 1947.- 54, 447.
- Galli Mainini C.- Reacción diagnóstica de embarazo en el sapo macho. (Resumen de la disertación). Rev. Obst. Y Gin. Vol. V, II.- 1947.- 555/6.¹
- Roberto Martín Pinto y Héctor J. Suer Boero (B. Aires, Arg.).- Contribución al estudio de la reacción de Galli Mainini.- Rev. Obst. y Gin. Vol. V, II.- 1947- 556/9.
- Blanchard O. y Bretto B. (B. Aires, Arg.).- Experiencia con la reacción de Galli Mainini.- Rev. Obst. y Gin. Vol. V, II.- 1947.- 560/1.
- Sala L.S., Jachesky L. y Colotta C. A. (B. Aires, Arg.).- Reacción de Galli Mainini; contribución casuística.- Rev. Obst. y Gin. Vol. V, II.- 1947.- 561-2.
- Ferrari R.A., Pastori A.A. y Ledesma D.A. (B. Aires, Arg.).- Nuestra experiencia con la reacción de Galli Mainini.- Rev. Obst. y Gin. Vol. V, II.- 1947.- 562-4.
- Merchante F.R. (B. Aires, Arg.).- Contribución al diagnóstico del embarazo por la reacción de Galli Mainini.- Rev. Obst. y Gin. Vol. V, II.- 1947.- 564-6.
- Gori R.M. (B. Aires, Arg.).- Pruebas efectuadas durante la estación invernal con la reacción de Galli Mainini.- Rev. Obst. y Gin. Vol. V, II.- 1947.- 566-8.
- Herrera R.G. y Sauri J. (B. Aires, Arg.).- Valor actual de las reacciones gravídicas para el diagnóstico de embarazo. - Rev. Obst. y Gin. Vol. V, II.- 1947.- 568-9.
- Rodríguez López M. (Montevideo, Urug.).- Nuestra experiencia con los métodos biológicos para el diagnóstico de la gravidez. Rev. Obst. Y Gin. Vol. V, II.- 1947.- 572-4.
- Pou Santiago A. (Montevideo, Urug.).- Resultados obtenidos con la reacción de Galli Mainini.- Rev. Obst. Y Gin. Vol. V, II.- 1947.- 574-5.
3. José Ramírez Olivilla, Bienvenido Benach y Francisco Martell.- Empleo de la rana Catesbina Shau (Rana Toro) en el diagnóstico de la gestación normal y patológica.- Rev Cubana de Ginecología y Obstetricia.- 1948.- 34/38.
4. W ilterberg and D. F. Millar.- Science, 1948.- 107, 198.- The male frog Rana Pipiens, as a new animal for early pregnancy H. Romo Bolán.- La reacción de Galli Mainini, para el diagnóstico del embarazo, usando sapos machos.- Rev. Mexicana de Cirugía, Ginecología y Cáncer.- 1948.- 317-327.
Jiménez Miranda, J.M.- Diagnóstico Biológico precoz del embarazo (Nota preliminar).- Sesión del 18 de marzo de 1949, en el Hospital Central Militar.- Sección de Cirugía.
Aguirre Pequeño, E.- Valor actual de las reacciones biológicas para el diagnóstico del embarazo. Sesión del 27 de abril de 1949, en la Academia Nal. de Medicina.



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

Secciones

Por favor, marque con una cruz cada apartado que vaya cubriendo los requisitos especificados.

Título

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

- ☐ *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.

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, Levario Carrillo M. Corioangioma gigante de la placenta: Informe de un caso. *Ginec Obstet Mex* 2001; 69: 439-42.

Libros

Velásquez Jones L. Redacción del escrito médico. 4a. edición. México: Ediciones médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez; 1999. p. 109.

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

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

➡ TÍTULO DEL ARTÍCULO: _____

➡ NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES: _____

➡ LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.

➡ TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

➡ NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:	NOMBRE	FIRMA
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

➡ VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

➡ LUGAR: _____ FECHA: _____