GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Contenido

Vol. 70, Septiembre 2002

415 **EDITORIAL**

417 **El ginecoobstetra ante la violencia sobre la salud de la mujer**

Dr. Roberto Uribe Elías

Se revisa el papel del médico especialista en Ginecología y Obstetricia ante el proceso de violencia contra la salud de las mujeres, se analizan los aspectos conceptuales, el marco general de la violencia, se revisan los Derechos Sexuales y Reproductivos y los aspectos éticos del ejercicio profesional moderno y científico. Se subraya la importancia de la prevención y se enfatiza que la violencia debe considerarse una entidad patológica que requiere manejo de urgencia, se ejemplifica con la violación y su enfoque integral.

424 **Uso de antagonistas de GnRH (Cetrorelix) en reproducción asistida: Primer informe en la literatura mexicana**

Dr. Alberto Kably Ambe, Dr. AJ Ruiz, Dr. AA Baptista P, Dr. Y Serulle T, Dr. BC Quesnel G

En el presente estudio se informan los resultados del uso de cetrorelix 0.25 mg/día con múltiples dosis en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida. El uso de cetrorelix en programas de eproducción asistida previene de manera segura picos espontáneos de LH, sin afectar notablemente la respuesta ovárica en ciclos de hiperestimulación controlada, obteniendo una adecuada cantidad y calidad de ovocitos, así como tasas de fertilización y embarazo. Sin embargo, en pacientes receptoras del programa de donación de óvulos, la cantidad de cetrotide es mayor, 9.7 ampolletas con una mayor incidencia de picos espontáneos de LH.

431 **Estudio de especies de *Candida* no *albicans* y su relación con candidiasis vulvovaginal recurrente**

Dr. Rafael Buitrón García F, Dr. Raúl Romero Cabello, Dr. Fernando Cruz Talonia, Dr. Alexandro Bonifaz, Dr. Favio Zarama Marquez

Se realizó un estudio para identificar las especies del género *Candida* a partir de los casos de candidiasis genital femenina diagnosticados en tres centros hospitalarios de la ciudad de México. Las especies aisladas de *Candida* fueron: *C. albicans* 71.91%, *C. glabrata* 11.80% y *C. tropicalis* 7.87%

437 **Respuesta de la gastrina ante una carga bucal de calcio en mujeres normales y pacientes climatéricas sin terapia hormonal de reemplazo**

Dr. Manuel Vadillo Buenfil, Dr. Juan A. Aviña Zubieta, Dr. Alejandro Rosas Cabral, Dr. David González Bárcena

El objetivo del estudio fue evaluar la respuesta de la gastrina ante una carga bucal de calcio en mujeres normales y climatéricas sin terapia hormonal de reemplazo. Los resultados demuestran que existe una significativa menor liberación de gastrina posterior al estímulo con calcio en las mujeres climatéricas que en las voluntarias sanas, lo cual pudiera ser debido a la ausencia de terapia hormonal de reemplazo. Se requieren nuevas investigaciones clínico-básicas para comprender mejor el papel de las hormonas sexuales en la síntesis, almacenamiento y liberación de la gastrina en el aparato digestivo, en especial los estrógenos.

443 **Defectos del tubo neural altos y bajos, prevalencia, y asociación con enfermedades y medicamentos**

Dr. J. Jesús Pérez-Molina, Dr. Noé Alfaro-Alfaro Dra. Cristina Ochoa-Ponce

El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de defectos del tubo neural altos y bajos e identificar asociación con la exposición a enfermedades y medicamentos. Se concluye que la asociación entre enfermedades de menos de un mes de evolución y medicamentos con defectos del tubo neutral altos, requiere de mayor estudio. Las diferentes frecuencias de exposición entre defectos del tubo neutral altos y bajos sugiere heterogeneidad.

451 **Esterilidad primaria y embarazo cervical. A propósito de un caso**

Dr. LML Cano López, Dr. VS Vital Reyes, Dr. I Alvarado-Cabrero, Dr. A Ferreira Ríos, Dr. JC Hinojosa-Cruz

Se presenta el caso de una paciente sin factores de riesgo para embarazo cervical, con el antecedente de cirugía cervical por patología benigna, así como esterilidad primaria de cuatro años de evolución, que posterior a tratamiento médico-quirúrgico logró quedar embarazada. Resalta la ausencia de algún factor de riesgo conocido para embarazo cervical, así como el antecedente de cirugía cervical y esterilidad, los cuales no habían sido informados antes en la literatura en asociación con embarazo cervical. Aunque es necesario incrementar la casuística, recomendamos tomar en cuenta el antecedente de cirugía cervical y esterilidad al sospechar un embarazo cervical.

457 **HACE 55 AÑOS**

Hemato-colpometra por ausencia congénita de la porción externa de la vagina

Dr. A. Díaz Infante

464 **INSTRUCCIONES PARA AUTORES**

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Contents

Vol. 70, September 2002

415 **EDITORIAL**

417 **The role of gynecologists and obstetrician in violence against women's health**

Dr. Roberto Uribe Elías

The role of gynecologists and obstetrician in violence against women's health is reviewed. Concepts, violence, Sexual and Reproductive Rights and scientific features of ethical practice are analyzed. There is special emphasize in prevention and considering violence as a pathological entity demanding emergency management, a comprehensive analysis of rape is an example.

424 **Use of GnRH antagonists (cetrorelix) in assisted reproduction techniques. First report in Mexican literature**

Dr. Alberto Kably Ambe, Dr. AJ Ruiz, Dr. AA Baptista P, Dr. Y Serulle T, Dr. BC Quesnel G

The present study reports the use of a GnRH antagonist (cetrorelix) 0. 25 mg/d s.c in patients stimulated with recombinant FSH (rFSH) for IVF/ICSI. In conclusion Cetrorelix prevents adequately premature LH surges and allows an effective ovaric response in controlled stimulation in IVF cycles, except in patients in oocyte donation programs who require higher cetrorelix doses.

431 **A study *Candida* no-*albicans* species and its relationship to recurrent vulvovaginal candidiasis.**

Dr. Rafael Buitrón García F, Dr. Raúl Romero Cabello, Dr. Fernando Cruz Talonia, Dr. Alexandro Bonifaz, Dr. Favio Zarama Marquez

Genital candidiasis is a frequent pathology among women. *Candida* gender has various species. The ones, which are the most usual and the cause of vaginal, cervicovaginal, and vulvovaginal candidiasis are: *Candida albicans*, *C. glabrata* and *C. krusei*. Their presence is related to further appearances.

437 **Response of gastrin after an oral calcium load in normal and postmenopausal women without hormone replacement therapy**

Dr. Manuel Vadillo Buenfil, Dr. Juan A. Aviña Zubieta, Dr. Alejandro Rosas Cabral, Dr. David González Bárcena

The objective of this study was to evaluate the response of gastrin after an oral calcium load in normal and postmenopausal women without hormone replacement therapy. The results demonstrate the lack of response of gastrin levels to the calcium stimulus in postmenopausal women probably due to the lack of hormone replacement therapy. Further studies are needed to best understand the role of sexual hormones on the synthesis and secretion of gastrin in the digestive system especially the role of the estrogens.

443 **Prevalence and association of upper and lower neural tube defects with illnesses and drugs**

Dr. J. Jesús Pérez-Molina, Dr. Noé Alfaro-Alfaro Dra. Cristina Ochoa-Ponce

The objective is to determine the prevalence of upper and lower neural tube defects and identify its association with the exposure to illnesses and drugs during pregnancy. We conclude that more studies are needed in the association among illnesses of less than a month of duration and drugs with upper neural tube defects. The different exposure frequencies between upper and lower neural tube defects suggest heterogeneity.

451 **Primary sterility and cervical pregnancy. A case report**

Dr. LML Cano López, Dr. VS Vital Reyes, Dr. I Alvarado-Cabrero, Dr. A Ferreira Ríos, Dr. JC Hinojosa-Cruz

We present here the case of a woman who developed cervical pregnancy despite no risk factor associated with ectopic pregnancy was identified. It is neccesary to increase the number of similar cases to generalize results. Thus, it is important to highlight in this case the absence of known risk factors for cervical pregnancy and the background of cervical surgery and sterility. Therefore, we recommend to search for antecedents of cervical surgery and sterility when cervical pregnancy is suspected.

457 **55 YEARS AGO**

Hemato-colpometra due to congenital lack of portion of vagina

Dr. A. Díaz Infante

464 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Editorial

Recientemente, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO ofreció a sus lectores un artículo referente a la violencia. En esta ocasión, nuevamente se publica otro artículo sobre el tema de la violencia en contra de la mujer. La inquietud acerca de este tema se viene expresando en diversos foros y en muchos países. La violencia en contra de la mujer lamentablemente siempre ha existido. En la historia reciente, ha sido una pena que la propia mujer haya sido, quien con toda razón, empezó a exigir su derecho a ser respetada por todos, hombres y mujeres, ancianos, adultos, jóvenes y niños. Es lamentable que se acentúen cada vez más los contrastes entre ricos y pobres, la situación apremiante, verdaderamente infrahumana, en la que viven millones de personas en todo el mundo es una triste verdad. Y desde esos niveles de miseria económica hasta las posiciones más encumbradas de riqueza, hay mujeres que cotidianamente son agredidas con violencia física, psíquica o social mediante verdaderas torturas. Lo más atroz, cruel y en ocasiones hasta bestial, es que la violencia está causada por hombres. Muchas cosas andan muy mal. La injusticia social en última instancia refleja la soberbia, el egoísmo, la indolencia, el desamor de los que mucho tienen y nada comparten. La búsqueda compulsiva del poder y del tener embriaga a las personas que se olvidan de la solidaridad económica, afectiva, social, humana. Las familias son la escuela primaria de la vida. Tal y como son las familias, así es la sociedad donde se vive. Muchas familias se desintegran y el techo común se convierte sólo en un lugar para llegar a dormir. Los hijos llegan a hogares en donde las parejas se unen, aún legalmente, pero sin haberse preparado para ejercer la profesión más delicada que es la de ser miembro de una familia, en donde la ayuda mutua y la reciprocidad en el amor debe ser la línea conductora para educar a los hijos. Vivimos ya en un ciclo donde nada se debe improvisar, mucho menos improvisarse como esposo, o esposa, o educadores.

Vivimos en plena época de permisivismo en la que todo se permite. Es también una época de evolucionismo en donde se ha *evolucionado* y lo que antes era malo ahora es bueno. Cada vez son más frecuentes las uniones libres. Se ignora el concepto de matrimonio que es la unión exclusiva, definitiva, libremente aceptada, públicamente expresada, de un hombre y una mujer por las ventajas que esa unión les traerá consigo. Eso exige amar, proteger y respetar al cónyuge y a los hijos. Educarlos para orientarlos al bien, a la verdad y a la belleza. Darles ejemplo de dignidad y señorío, y hacer de sus casas hogares luminosos y alegres.

Las pacientes ven en su ginecólogo, en su ginecóloga, a un profesionista que además de confiar en él o ella, de que las atenderá con éxito en las enfermedades y los eventos obstétricos; ven también a un médico que les puede aconsejar en sus problemas humanos. Muchos ginecólogos ignoran que sus pacientes pueden ser víctimas de violencia porque esquivan conocer a fondo a sus pacientes y también porque no están preparados para afrontar este tipo de problemas. Se recomienda mucho a los lectores la reflexión cuidadosa de estos artículos acerca de la violencia en contra de la mujer que les ofrece GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXCO y los exhorta a que incluyan dentro de sus temas de estudio el tema de la violencia en contra de la mujer; esto les permitirá combatirla ardientemente.

Además del tema referente a la violencia en contra de la mujer, en este número se encontrarán importantes contribuciones relativas a los temas de reproducción humana, vulvovaginitis, climaterio femenino, defectos del tubo neural, embarazo cervical, y finalmente en la sección hace 55 años se publica por segunda vez, la primera versión del trabajo *Hematocolpometra por ausencia congénita de la porción externa* de la vagina, cuyo autor fue el eminente maestro de la Ginecología y la Obstetricia mexicanas, doctor don Augusto Díaz Infante, maestro muy destacado en la Universidad y la Ciudad de San Luis Potosí, México.

Dr. Carlos Fernández del Castillo

Ginecología y Obstetricia de México

El ginecoobstetra ante la violencia sobre la salud de la mujer

■ Dr. Roberto Uribe Elías

■ **RESUMEN**

Se revisa el papel del médico especialista en Ginecología y Obstetricia ante el proceso de violencia contra la salud de las mujeres, se analizan los aspectos conceptuales, el marco general de la violencia, se revisan los derechos sexuales y reproductivos y los aspectos éticos del ejercicio profesional moderno y científico. Se subraya la importancia de la prevención y se enfatiza que la violencia debe considerarse una entidad patológica que requiere manejo de urgencia, se ejemplifica con la violación y su enfoque integral.

Palabras clave: Responsabilidad del ginecoobstetra, violencia, salud de la mujer, manejo violación, derechos mujeres, salud sexual y reproductiva.

(Uribe Elías. El ginecoobstetra ante la violencia sobre la salud de la mujer. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 417).

■ **ABSTRACT**

The role of gynecologists and obstetrician in violence against women's health is reviewed. Concepts, violence, Sexual and Reproductive Rights and scientific features of ethical practice are analyzed. There is special emphasize in prevention and considering violence as a pathological entity demanding emergency management, a comprehensive analysis of rape is an example.

Key words: Ginecologists and obstetricians responsibilities, violence, women´s health, rape management, women´s rigths, sexual and reproductive health.

(Uribe Elías. The role of gynecologists and obstetrician in violence against women's health. Ginec Obst Mex 2002; 70: 417).

■ INTRODUCCIÓN

El profesional de la Ginecoobstetricia como médico, educador y líder social promueve y favorece el conocimiento. Un conocimiento que sustente la acción, en todas sus formas, científica, jurídico-legal y social-humana.

En el binomio teoría-práctica, el profesional médico y en especial el dedicado a la atención de las enfermedades propias de la mujer, en todos sus ciclos de vida, desde el nacimiento hasta la senectud; establece al conocimiento como la base de su acción en todos los órdenes.

He señalado previamente que la responsabilidad es inherente al conocimiento.[1] En el ámbito de la Medicina es fundamental vincular el conocimiento, la responsabilidad y la libertad del profesional para enfrentar los retos de áreas tan diversas que confluyen en la vida de la mujer a lo largo de su ciclo vital.[2-4]

El desarrollo y avance tecnológico con la aplicación de técnicas novedosas para la reproducción, la cirugía y el diagnóstico de la patología de la mujer, han permitido acercar al médico a un terreno de individualidad bioética que debe verse a la luz del conocimiento integral y con una visión totalizadora, sin dejar de contemplar el terreno deontológico, axiológico, jurídico-legal de la sociedad y el tiempo en donde se inscribe el conocimiento y la acción del propio médico.

El ginecoobstetra no puede ni debe constreñirse al terreno individual en su práctica cotidiana, tiene la obligación ética de establecer los intereses y factores actuantes sobre la familia, la sociedad, las instituciones relacionadas

Profesor de la Facultad de Medicina, UNAM. Coordinador en México del Proyecto sobre "Derechos Sexuales y Reproductivos de las Mujeres" FIGO-FEMEGO

directamente o no, pero con vínculos en el ámbito de la vida de la mujer, además de su propia y muy particular acción profesional.[4]

Todo lo anterior es con el fin de permitir una visión integral al médico que enfrenta un proceso como la violencia.

No es suficiente con curar las heridas o ver individualmente el caso, es necesario establecer el marco de referencia, los factores que interactúan y desencadenan una actuación favorable a todos los participantes, pero en especial, cuidando la dignidad y la integridad de la mujer en el presente y en el futuro.[5]

■ CONCEPTO

Violencia es la acción con exceso de fuerza, violento es quien ejerce o usa la fuerza contra la razón y la justicia, violentar es la acción de vencer la resistencia de alguien por la fuerza; de esto se desprende que la violencia es un proceso, que puede y debe ser calificado como una entidad patológica prevenible.

La violencia contra la mujer, independiente de su origen, es incompatible con la dignidad humana y opuesto a una calidad de vida sustentada en los derechos humanos, la racionalidad y la justicia, por lo que la violencia debe ser eliminada del contexto individual, social y de la comunidad.[6]

■ VISIÓN GLOBAL

El secretario de las Naciones Unidas U Thant en 1969 expresaba "No deseo aparecer en exceso dramático, pero a partir de la información de que dispongo..., no puedo sino concluir que a los miembros de las Naciones Unidas les restan, tal vez, diez años para controlar sus antiguas querellas y lanzarse a una participación global que frene la carrera armamentista, mejore el medio ambiente, limite la explosión demográfica y dé por fin el impulso necesario a los esfuerzos orientados hacia el desarrollo. Si esa participación global no se crea en el próximo decenio, entonces mucho me temo que los problemas que he mencionado habrán alcanzado proporciones tan escalofriantes que seremos incapaces de controlarlos", así se expresaba en relación al futuro de la humanidad y a los problemas que tenía que enfrentar el hombre moderno.[7]

En el inicio de la posmodernidad un pensamiento universal hacía de la violencia (querellas entre los pueblos) un factor determinante que a nivel de nación, comunidad, raza, etnia, ideología o simple interés económico, fuera el detonador de la violencia social.

Sin embargo subrayaba la explosión demográfica, el armamentismo, el deterioro del medio ambiente y la urgente necesidad de buscar los medios y las estrategias para lograr un desarrollo integral de los pueblos y de los individuos, en cada uno de estos factores se encuentra subyacente la violencia en sus distintas acepciones y variedades que puede ser fácilmente expresada.[8]

La violencia sobre la salud de la mujer tiene su máxima expresión en la pobreza, que conduce a la mujer en cualquier etapa de su vida a tener y soportar la injusticia social; otro factor es la ignorancia, que al tener la mujer una educación insuficiente o nula, le impide incorporarse al sistema económico productivo para la supervivencia de ella y los suyos; la desigualdad, en donde la mujer al ser relegada y no obtener las oportunidades de superación y desarrollo no puede mejorar su estatus ni el de sus descendientes; la discriminación, en donde el trato como inferior a la mujer, la hace sujeto de explotación, de sujeción y de la peor dependencia que existe y que es la del género; la etnicidad, en donde la mujer desde su concepción en el vientre materno por su origen, su *ethos*, su ámbito de origen, está en desventaja no sólo desde el punto de vista educativo, económico y de oportunidades, sino que el hecho de ser en sí misma mujer, le trae consigo la devaluación de su ser. Por último y no por eso menos trascendente, en la época posmoderna, los derechos humanos y de estos, los derechos de las mujeres, su constitución, su reclamo y reconocimiento, pero sobre todo su ejercicio y respeto por todos y por las propias mujeres, constituyen el punto de partida para la lucha a favor de las mujeres de todos los credos, procedencia, pensamiento y origen.[9]

■ DERECHOS DE LAS MUJERES

La Carta de los Derechos de las Mujeres contemplada en las reivindicaciones del nuevo siglo, entraña el reconocimiento de problemas, de necesidades a satisfacer, de metas a obtener y de valores humanos que previa identificación, deberemos alcanzar en un esfuerzo colectivo y en una plataforma sustentada en la vida de hombres y mujeres, como personas en convivencia armónica y plena.[10]

Estos derechos de las mujeres incluyen: **1.** Derecho a la vida, no olvidemos aquellas sociedades en

donde, al limitar el número de hijos, los fetos femeninos dejan de ser valiosos para la continuación del apellido y la tradición paterna y familiar, lo que conduce a la eliminación en la primera etapa de la vida por razones de género. **2.** Derecho a la libertad, esencial para la vida humana y que en algunas sociedades le es restringida a las mujeres por su condición biológica. **3.** Derecho a la equidad y no ser sujetos a cualquier forma de discriminación, en el surgimiento de las políticas de género, se ha encontrado la respuesta para el logro de la equidad. **4.** Derecho a la privacidad, por su propia condición, la mujer requiere y tiene el derecho al respeto de su intimidad y no ser sujetada a la voluntad de otros mediante su ruptura y consecuente exhibición. **5.** Derecho a la libertad de pensamiento, desde la Ilustración la humanidad encontró la posibilidad de expresar su libertad en el proceso más humano, el pensar. **6.** Derecho a la información y la educación, la mujer debe encontrar igualdad de oportunidades en todos los ámbitos, sobre todo para su formación, desarrollo y proyección. **7.** Derecho a la selección de cuándo contraer matrimonio y fundar y planear una familia, la evolución de las sociedades y culturas ha pasado por diversas etapas de patriarcado y matriarcado, pero en nuestra época, subsisten ejemplos en donde la mujer sigue sujeta a patrones tradicionales, religiosos, culturales con relación económica y de poder social, que no le permiten decidir libremente el curso de su vida. **8.** Derecho a Decidir cuándo y cómo tener hijos, en esta acción se plasman los límites del pensamiento feminista posmoderno en donde la mujer, por ser el ámbito del desarrollo del nuevo ser, puede expresar y decidir, con su libre opinión la condición de reproducción que la biología le encomendó. **9.** Derecho a recibir los beneficios del progreso científico, la mujer como integrante igualitario de la nueva sociedad debe tener acceso al avance tecnológico y científico, en beneficio de su salud, proyecto de vida y estatus, ser privada de ello por el hecho de ser mujer es inaceptable. **10.** Derecho a la libertad de organizarse y participar políticamente, otro de los objetivos del pensamiento feminista expresado desde el siglo XIX pero con antecedentes en Lisístrata y Antígona, le permite a la mujer una participación libre, igualitaria y reconocida en el terreno político. **11.** Derecho al cuidado y protección de la salud, dentro de los avances conceptuales la inclusión formal del derecho a la salud como uno más de los derechos de la persona, debe englobar a la mujer desde el nacimiento y será el ginecoobstetra el profesional que debe participar activamente por la existencia de medios, servicios, recursos y oportunidades para la promoción, prevención y manejo de la salud integral de las mujeres a lo largo de su vida. **12.** Derecho a estar libre de la tortura y su tratamiento, la condición humana a lo largo de la historia y en diversos momentos nos ha enseñado cómo la mujer puede ser sujeto de especial manejo de violencia a través de la tortura, la limpieza étnica, la segregación, la agresión sexual y comercio, etc. que debe ser motivo de acciones conjuntas para que desaparezcan de la faz de la tierra.[11-12]

■ TIPOS DE EXPRESIÓN DE VIOLENCIA

La violencia como proceso puede tener múltiples expresiones de acuerdo con el ámbito, origen, orientación, lugar en donde se ejerce, integrantes del mismo, influencia originaria del fenómeno y aún, desafortunadamente, como una vivencia cotidiana más del comportamiento humano que en la etapa posmoderna, se ha incorporado a la cultura global, como un factor, un hecho, una realidad que se vive en todos lados y se reitera en los medios de difusión masiva, acendrando la cultura de la violencia como fin y como medio, que de no estar conscientes y enfrentarlo, podrá caracterizar a este siglo XXI, que de poder ser el siglo del conocimiento podría convertirse en el de la violencia.

De esta manera existe la violencia social, en todos los estratos de la comunidad, sobre todo en el más importante: la familia; la violencia política en donde la participación ciudadana es modulada, reprimida o sojuzgada por medios no políticos sino violentos; la continuación del anterior, es la violencia ideológica, en donde la presencia de extremismos o fanatismos de cualquier color o signo, impulsa el terror violento planeado, meditado y avasallador; la violencia institucional, aquella que sobre todo implica a la mujer, los niños, los ancianos y discapacitados en quienes por su propio carácter y condición biológica o étnica sufren las personas como parte de la convivencia, que aún puede ser normada, como las limitantes a las mujeres embarazadas, la segregación racial o étnica, etc.

La violencia relacionada con el sexo y la sexualidad, es un tipo

de fenómeno, que en algunos casos recibe el beneplácito de la comunidad, como la exhibición del cuerpo, la pérdida de la dignidad por el ejercicio de actividad sexual no deseada, el establecimiento de condicionantes para la obtención de oportunidades o trabajos, el uso del cuerpo desnudo para fines distintos o ajenos a la persona, la manipulación ante medios masivos de comunicación, la pérdida de identidad y el ataque a la imagen personal, todo ello además de la violencia sexual específica como la violación, estupro, incesto, abuso infantil, etc. Todo ello conforma un cuadro que haciéndolo cotidiano, lo aceptamos como parte de la convivencia humana, lo cual nos envilece.[13-14]

La globalización como fenómeno socioeconómico ha transformado el medio ambiente, los recursos nutricionales, modificado los estilos de vida, ha favorecido las causales de los accidentes y ha hecho a la violencia un común denominador de acciones que pretenden disculpar a través de las fuerzas del mercado, el desarrollo insuficiente o la incapacidad de los núcleos más vulnerables su existencia y aún su empleo masivo, global y por tanto justificado.

Uno de los problemas que se han modificado en la sociedad global es el enfoque de la salud. Aceptada como derecho humano, requiere de una inversión indispensable para el desarrollo de recursos humanos, integrar sus metas a los programas económicos, la búsqueda de un manejo sustentable con crecimiento, social y económico, que favorezca el empleo óptimo, que exista una cobertura creciente, con enfoque ecológico y visión bioética; circunstancias todas que tocan a la salud, los derechos de las mujeres en todas sus etapas y al médico como parte de ese proceso global.[15-16]

Se debe buscar calidad en la acción médica, debe estar sustentada en principios bioéticos, con ejercicio de la equidad de género, accesibilidad a los servicios, con elementos activos de autoprotección y participación, para una integración formal de la prevención a la salud; lo cual requiere un equipo interdisciplinario e intersectorial ya que el enfoque integral de la salud así lo demanda (Cuadro I).

La salud sufre también la influencia de la posmodernidad y la globalización, que han transformado los sistemas de salud por factores como: el manejo de la información y la comunicación en general, las políticas de formación de recursos humanos, la planeación de los servicios y modos de atención, y el gasto-financiamiento; la existencia o no de regulación tecnológica con la preparación y empleo de técnicas apropiadas para un enfoque integral y racional de la salud de todos, con un sustento ético y con base en una realidad operante.

Los nuevos mecanismos de control y seguimiento, para favorecer la continuidad del manejo, la mayor cobertura y la mejor calidad y eficiencia confluyen en la pobreza; ésta como factor primordial para la violencia contra la salud de las mujeres.[17]

■ VIOLENCIA SOBRE LA MUJER

Desafortunadamente desde la concepción, la mujer puede ser sujeto de violencia por su propia condición de feto femenino o de mujer embarazada que sufre las presiones internas y externas por su mismo estado. El desarrollo individual de la mujer en las distintas sociedades, culturas y religiones le imprimen características que en algunos casos la hacen más vulnerable a la violencia; su rol social y de pareja dentro de la evolución de sus etapas biológicas, la hacen sujeto de los vaivenes de sometimiento, falta de oportunidades o de franco objeto de algún tipo de violencia.

Esta violencia puede ejercerse en el hogar, dentro de la familia, en el lugar de trabajo, en la participación política, siendo los denominadores comunes: la guerra, la pasión ideológica, la religión, los conflictos étnicos o raciales; y aún en relación íntima con su pareja, esa interacción puede ser campo fértil para la violencia, muchas veces no reconocida, no denunciada y hasta autojustificada.

En el siglo XX surge el pensamiento feminista como respuesta a estos factores desencadenantes del empleo de la violencia sobre la mujer, siendo su salud el estado más vulnerable sobre el que la violencia puede mostrarse y tener repercusión.[18-19]

Cuadro I

Expresiones de la violencia

Violencia	Discriminación	Agresividad
Racismo	Sectarismo	Sexismo
Autoritarismo	Fanatismo	Fundamentalismo

■ FUNCIONES DEL GINECOOBSTETRA

El ginecoobstetra como médico especialista tiene la obligación y la responsabilidad de favorecer un ejercicio profesional moderno, científico, ético, dentro del marco legal vigente, acorde con la realidad y siguiendo los principios de racionalidad y humanismo que le deben caracterizar.

Para esto el profesional debe, con base en su conocimiento, desarrollar elementos de información y difusión de las acciones profesionales que realice y sobre todo establecer una visión de la cultura de la no violencia en su área de influencia directa o indirecta, participar en la asesoría de normas y leyes que integren los principios bioéticos, que establezcan la prevención médica especializada, con un manejo y enfoque realista para crear una conciencia responsable de todos los integrantes del proceso salud-enfermedad, la paciente, la pareja, la familia, la comunidad, los otros médicos y él mismo, para que todos participen activamente en la formación y transformación de la cultura y el conocimiento vigentes.

La acción del ginecoobstetra apoya y busca el beneficio de la mujer en todas sus etapas desde el nacimiento hasta la senilidad, favorece el binomio madre-hijo y se apega a los principios de justicia y legalidad de la sociedad en donde vive, sujetándose a las leyes vigentes en la aplicación de su práctica cotidiana, pero siendo el líder natural para la transformación y evolución del marco jurídico y social, mediante un ejercicio profesional responsable para favorecer a la mujer o transformar su estatus, mejorándolo en toda su perspectiva.[20]

■ BASE BIOÉTICA

Toda acción profesional tiene una base ética; el manejo de la esfera reproductiva es especialmente ético, es decir, la vulnerabilidad de la mujer debe tenerse siempre presente, así como los riesgos que tocan a la vida de la mujer, reconocer que se extienden a la familia y a la sociedad, por eso las políticas en salud sexual y reproductiva deben de ser accesibles e igualitarias.

Dentro de los principios bioéticos aceptados, el respeto a los derechos humanos es base ineludible; el conocimiento, la aplicación y el respeto a los derechos de las mujeres deben estar siempre presentes en todas las decisiones profesionales del médico ginecoobstetra.

Siguiendo a McCullough y Chervenak[21] en el concepto de *ética preventiva*, el especialista debe emplear su conocimiento para detectar la posibilidad del conflicto ético, antes de la crisis o la presentación del mismo, conociendo los valores y creencias prevalentes en los interesados, otorgándoles información para sustentar el consentimiento informado, usando el diálogo abierto y respetuoso para la negociación y pudiendo usar una persuasión respetuosa para la solución o prevención del posible conflicto. El médico ginecoobstetra debe apoyarse en los Comités de Ética o Bioética institucionales para sustentar su decisión.

Debe reconocerse y aceptar la objeción de conciencia que en una institución no debe rebasar 10% de su personal de manera reconocida y formal; debiendo ser congruente el punto de vista de un médico en particular con su conducta cotidiana y su historia profesional.

Así mismo, debe reconocerse y aceptar el conflicto de intereses.[22]

■ EJERCICIO PROFESIONAL

El especialista en Ginecología y Obstetricia es un educador por excelencia, líder del trabajo en equipo para la salud de la mujer en sus ciclos de vida, cuya acción se encuentra firmemente asentada en la modernidad científica y tecnológica, pero con la visión integral que va desde la recuperación de la tradición firme a la evaluación de los avances tecnológicos, encontrando una vía de equilibrio siempre en beneficio de la mujer y del binomio materno fetal; ajustándose al marco legal vigente, con una base bioética permanente, encontrando la tecnología apropiada que responda a las necesidades de su medio y no se deje subyugar por modas transitorias, intereses mercantiles y olvidar el conocimiento acumulado de manera histórica y científica.

Nadie puede prestarse a deteriorar la calidad o la vida humana.

Se deben promover todas las acciones en beneficio de la mujer, favoreciendo las preventivas y de detección, así como el empleo racional de los avances de tecnología moleculares, que ayuden a la mejor comprensión y enfoque de los problemas ginecológicos.[23]

La Ginecoobstetricia constituye una especialidad cuya proyección médico-social es indiscutible y cuyas repercusiones en los ámbitos económico, político, demográfico, educativo, bioético y tecnológico la confirman como un campo de conocimiento científico aplicado indiscutible.

La evolución natural del cuerpo de conocimientos en Ginecología y Obstetricia han ampliado las

perspectivas del ejercicio profesional, pero sin perder su calidad de especialidad médica, con áreas o campos en expansión pero subordinados a la visión integral del especialista cuya formación debe tomar en cuenta, permitir su desarrollo, pero sobre todo favorecer la aplicación de los nuevos conocimientos de manera científica.

El ginecoobstetra va desde el enfoque individual, pasando por la visión epidemiológica hasta llegar a establecer las pautas afectivas del desarrollo de su conocimiento; como educador, planeador, asesor y transformador.[24]

■ ACCIONES

El médico ginecoobstetra debe guardar el secreto profesional para hacer de la *confidencialidad* su plataforma más sólida.

La violencia sexual es una entidad patológica de urgencia que tiene implicaciones médico-legales, de repercusión médica, psicológica y ética. **El acto violento demanda y requiere de apoyo urgente**, se debe contender con factores negativos como el que la familia de la víctima pueda tener una falta de comprensión del problema e incluso acusar a la propia víctima o defender al transgresor. El médico debe estar preparado para aceptar y enfrentar los múltiples intereses que rodean a la violación.

Después se debe establecer la confidencialidad, darle información a la víctima de todo el proceso y sus secuelas, ofrecerle apoyo psicosocial y legal que puede o debe incluir reacomodo físico en casas de protección a la mujer, analizar el conflicto con la víctima y, de ser necesario, con la familia, *establecer medidas de protección inmediatas contra posibles nuevos ataques*, favorecer el apoyo familiar.

El manejo específico de la violación debe incluir: el tratamiento y la clasificación del trauma físico y las lesiones genitales y paragenitales; la aplicación de toxoide tetánico por la frecuencia de que el hecho se halla realizado en condiciones de contaminación; llevar a cabo la toma de muestras de laboratorio para enfermedades de transmisión sexual, diagnóstico seroinmunológico y aún de DNA del semen o las lesiones paragenitales, cuyas posibilidades ayuden para la ulterior identificación de patología y del agresor.

Como una medida indiscutible, el médico ginecoobstetra debe establecer la anticoncepción de emergencia que evitará futuras ingratas decisiones y de considerarlo conveniente incluso la limpieza uterina con aspiración manual endouterina u otro método como el legrado por aspiración o instrumental, con lo que evitaremos de manera definitiva la posibilidad de un embarazo no deseado. Esta última conducta ha sido calificada por las feministas como de una mayor agresión a la ya sufrida por la víctima, pero es un método seguro que evitará manejos dilatorios que conducen a una mayor problemática.

Se debe establecer la terapéutica profiláctica de la infecciones de transmisión sexual, la parasitosis genital, se puede dar apoyo a los trastornos del sueño e iniciar el apoyo psicológico.

A pesar de las opiniones de algunas feministas, considero que el enfoque aquí planteado con una participación temprana y de primera mano del ginecoobstetra, de inmediato y antes de la primeras 72 horas, facilitan desde una toma de conciencia por parte del médico, el manejo temprano preventivo y profiláctico, evitando daños más profundos, permanentes o irreversibles, excluyendo acciones tardías que inducen a dilemas ético-religiosos y legales complejos.[25]

■ CONCLUSIONES

Deberá establecerse que siendo el médico la primera figura a la que acude la mujer agredida, se puede disponer de manera temprana, inmediata y eficaz de un esquema de control y seguimiento médicos que facilite el manejo incluso de los casos complejos de menores (material proyectivo), incesto; que se establezca el perfil de riesgo, que se decida tempranamente el uso de casas de refugio y el papel del medio familiar, valorando cuidadosamente la conveniencia de un nuevo ambiente, señalando el control a largo plazo y acercando todo el proceso a un marco de manejo multidisciplinario, en donde el médico gineco-obstetra sea la figura líder y orientador, para la consecución de la salud y recuperación de la mujer y la familia.

Esto no excluye de ninguna manera el adecuado manejo legal y jurídico, ni obliga al médico a tomar responsabilidades ni decisiones que comprometan su calidad profesional sino por el contrario, al ser el médico el primer consultado, éste puede y debe orientar, establecer el manejo preventivo y científico y facilitar el esclarecimiento de todos los hechos evitando dilaciones trágicas. El reporte a la autoridad legal competente será un paso primordial de interacción médico-jurídica.

De esta manera la figura profesional del médico ginecoobstetra recupera su liderazgo e impone un criterio médico científico y humano en el manejo de la violencia contra la salud de las mujeres. ■

■ Referencias bibliográficas

1. Uribe Elías R. El Papel del Médico como Educador. En Reflexiones sobre Educación Médica. Secretaría de Salud. México. 1990; 641-52.
2. Uribe Elías R. El Ejercicio Profesional y la Enseñanza. Rev Fac Med Mex 1980; 23: 2.
3. Uribe Elías R. La Función Social del Médico. Rev Fac Med Mex 1982; 26: 177.
4. González Valenzuela J. Reflexiones éticas en torno al Genoma Humano. Derecho y Cultura. Inv. 2001-Prim. 2002.5-Academia Mexicana para el Derecho, la Educación y la Cultura A.C. México. 2002; 5: 43-51.
5. Cain JM. The ethical and Medical consequences of violence against women. Int J Gynec Obstet 1996; 54: 97-100.
6. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de la Lengua Castellana. Ed. Sopena Buenos Aires. 1949.
7. Meadows DH, Meadows DL, Renders J, Behreans III W W. Los límites del crecimiento. Fondo de Cultura Económica. México. 1972, 32.
8. Sugg NK, Ihui T. Primary care Physicians´s response to domestic violence. Opening Pandora´s Box. JAMA 1992; 267: 3157-60.
9. Fathalla MF. Women´s health on overview. Int J Gynecol Obstet 1994; 46: 105-18.
10. Cook RJ, Dickens BM. Considerations for formulating Reproductive Health Law. 2nd. Ed. WHO. 2000 Ocasional Papers.
11. International Planned Parenthood Federation. Charter on Sexual and Reproductive Rights. IPPF. 1996.
12. Convention on the elimination of all forms of discrimination against women. CEDAW. Text. International Human Rights in context.Law, Politics Morals 2nd. Ed. Henry J. Steiners & Philip Alston Oxford University Press. 2000; 1402-1409.
13. Parker B, Mc Farlane JJ, Soeken K. Abuse during pregnancy: effects on maternal complications and birth weight in Adult and Teenage Women. Obstet Gynec 1994; 84: 323-8.
14. American Academy of Pediatrics. Committee on Child Abuse and Neglect. The Role of the Pediatrician in recognizing and intervening on behalf of Abused Women Pediatrics 1998; 101: 1091-2.
15. ACOG. Educational Bulletin. Domestic Violence. Int J Gynecol Obstet 2000; 71: 79-87.
16. Reporte Mexico. 4ª. World Conference on Women. Bejin + 5. June 2000.
17. Cook R. Where Next with Human Rights Women´s Reproductive and Sexual Health? Seminar on Gender and Health Policy. Mexican Minisatry of Health SSA. UNIFEM, UNFPA, UNICEF, PAHO, México 2001.
18. Cook R, Decken BM. Recognizing adolescent´s "evolving capacities" to exercise choice in reproductive health care. Int J Gynecol Obstet 2000; 70: 13-21.
19. Ministerio da Saude, Brasilia. Prencao e tratamento dus AGRAVOS resultantes da Violencia Sexual cuntra mulheres e adolecentes. Norma Tecnica 1ª.Ed. Brasilia. 1992.
20. Uribe Elías R. Mujer Gestante y Lactante. Asistencia Materno Infantil en Reflexiones sobre Educación Médica. Secretaría de Salud. México, 1990; 667-81.
21. McCullough LB, Chervenak FA. Ethics in Obstetrics and Gynecology. Oxford University Press. New York. 1994; 133-63.
22. Beauchamp TL, McCoullough LB. Third party Interests en Contemporary Issues in Biethics Ed. T.L. Beauchamp y Le Roy Walters. 3ª. Ed. Wadsworth Publ. CO.1989; 348-57.
23. Deckens BM, Cook RJ. Law and Ethics in confflict over confidentiality? Int J Gynecol Obstet 2000; 70: 385-91.
24. Wong VCW. The Responsibility of the profession in Women´s Health Today. Perspectives in Current Research and Clinical Practice. Ed. D.R. Popkin & L.J. Peddle. Montreal The Partenon Publ. Co. New York. 1994; 359-65.
25. FIGO Committee Report. FIGO Committee for Ethical aspects of Human Reproductive and Women Health. Int J Gynecol Obstet 1999; 66: 301-3.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Uso de antagonistas de GnRH (Cetrorelix) en reproducción asistida: Primer informe en la literatura mexicana

■ Dr. Alberto Kably Ambe, Dr. AJ Ruiz, Dr. AA Baptista P, Dr. Y Serulle T, Dr. BC Quesnel G

■ **RESUMEN**

El uso de antagonistas de GnRH en programas de reproducción asistida, ha mostrado una alta eficiencia en la prevención de picos prematuros de LH, sin repercutir sobre la calidad en la respuesta ovárica durante los ciclos de estimulación. En el presente estudio se informan los resultados del uso de cetrorelix 0.25 mg/día con múltiples dosis en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida. Se incluyeron 44 pacientes candidatas a FIV-TE, con edad promedio de 33.3 años, de las cuales cuatro fueron receptoras del programa de donación de óvulos y una receptora de embriones criopreservados. Se realizó hiperestimulación ovárica controlada con FSH recombinante, iniciando el día 3 del ciclo, la dosis total de FSH recombinante utilizada fue de 3,570 ± 1,102 UI en promedio por paciente, el antagonista de GnRH se inició el día 6 del ciclo, con una dosis total de 6.5 ampolletas por paciente, se realizaron determinaciones séricas para monitorizar secreción de LH durante el tiempo de estimulación, observándose pico prematuro de LH mayor de 8 UI/L en cuatro pacientes. El promedio de ovocitos capturados fue de 10.8 ± 7.4, con niveles séricos de estradiol preovulatorio de 4,006.2 ± 2,418 UI/l, con una tasa de fertilización de 58.3%, y falla en la fertilización en tres pacientes. Al comparar resultados entre el grupo de pacientes que utilizó antagonistas contra el que utilizó agonistas no se observaron diferencias significativas en cuanto a dosis total de FSHr, tasa de implantación, tasa de fertilización y ovocitos capturados. La transferencia se efectuó el día 3 posterior a la captura, a excepción de dos pacientes en las que se realizó en día 5 (blastocisto). Se observó embarazo en 17 de 41 pacientes a las que se realizó transferencia de embriones en el grupo con antagonistas y 8 de 20 pacientes en el grupo con agonistas. El uso de cetrorelix en programas de reproducción asistida previene de manera segura picos espontáneos de LH, sin afectar notablemente la respuesta ovárica en ciclos de hiperestimulación controlada, obteniendo una adecuada cantidad y calidad de ovocitos, así como tasas de fertilización y embarazo. Sin embargo, en pacientes receptoras del programa de donación de óvulos, la cantidad de cetrotide es mayor, 9.7 ampolletas con una mayor incidencia de picos espontáneos de LH.

Palabras clave: Antagonistas GnRH, Cetrorelix, fertilización *in vitro*, ICSI

(Kably Ambe A. *et al.* Uso de antagonistas de GnRH (Cetrorelix) en reproducción asistida: Primer informe en la literatura mexicana. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 424).

■ **ABSTRACT**

The use of GnRH antagonists in assisted reproduction techniques (ARTs) has been shown to be effective in blocking the luteinizing hormone (LH), without a repercusion on ovaric response. The present study reports the use of a GnRH antagonist (cetrorelix) 0. 25 mg/d s.c in patients stimulated with recombinant FSH (rFSH) for IVF/ICSI. 44 patients with mean age of 33.3 years were included in this study, four patients

Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM). Hospital Ángeles de Las Lomas

were receptors for oocyte donation program and another patients was receptor for frozen embryos. Controlled ovarian stimulation was carried out with rFSH, starting on day 3 of menstrual cycle. The total mean dose used was 3,570 ± 1,102 UI for each patient. The LH serum concentrations were monitored during ovaric stimulation, in two patients a premature LH surge (> 10 UI/L) was detected. The oocytes were collected 36 hours after hCG administration, the mean preovulatory oestradiol was 4,006 ± 2,418 pg/mL. The mean total oocytes retrieved was 10.8 ± 7.4 per patient, the fertilization rate was 58.3 %, in only three patients fertilization was failed. No difference was observed in oocyte retrieval, fertilization rate, implantation rate between both groups (GnRH antagonists versus GnRH agonists). The embryo transfer was realized on day 3, and only two patients was on blastocyst stage. In 17 of 41 patients with successful transfer, pregnancy was achieved in the group with antagonists, and 8 of 20 patients in the group with agonists. In conclusion Cetrorelix prevents adequately premature LH surges and allows an effective ovaric response in controlled stimulation in IVF cycles, except in patients in oocyte donation programs who require higher cetrorelix doses.

Key words: Antagonists GnRH, Cetrorelix, *in vitro* fertilization, ICSI

(Kably Ambe A, *et al.* Use of GnRH antagonists in assisted reproduction techniques (ARTs): First Report in Mexican Literature. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 424).

■ INTRODUCCIÓN

Dentro de los protocolos de estimulación ovárica en programas de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV-TE), los agonistas de la GnRH (a-GnRH) han sido ampliamente utilizados, con la finalidad de suprimir la función hipofisiaria, y prevenir picos prematuros de LH. Los a-GnRH inducen desensibilización de las células gonadotrópicas al tener una alta afinidad por los receptores de GnRH (hasta 100-200 veces más que la molécula nativa) y presentar una vida media más larga (seis horas),[1,2] condicionando inicialmente una liberación prolongada de LH y FSH e incrementando el número de receptores para GnRH *(Flare up)*. Después de un tiempo corto (una a dos semanas) de administración continua, existe una internalización de los complejos agonista-receptor, lo que provoca una disminución en el número de receptores *(down regulation)*. Gracias al uso de los agonistas de GnRH en programas de FIV-TE, el pico espontáneo de LH ha disminuido a menos de 2%, sin embargo, se han informado ciertas desventajas al utilizarlos: 1) Es necesario un periodo prolongado de aplicación antes de que las gonadotropinas sean suprimidas, 2) Se requieren dosis mayores de FSH para el reclutamiento y maduración folicular, debido a la supresión prolongada de hipófisis, aumentando así los costos del tratamiento, 3) La inhibición en la secreción de gonadotropinas dura hasta 12 días después de suspender el análogo, por lo que la función del cuerpo lúteo no es adecuada, y su suplemento es obligatorio. 4) La administración de a-GnRH se ha asociado con efectos secundarios relacionados con la depleción hormonal.[1-3]

Recientemente, los antagonistas de GnRH se han añadido al arsenal terapéutico en los protocolos de estimulación ovárica, con ciertas ventajas en relación a los agonistas.

Los antagonistas producen una supresión en la secreción de gonadotropinas por bloqueo competitivo de los receptores de GnRH, condicionando una disminución rápida y adecuada de las mismas,[1,4] y por lo tanto, requiere un tiempo de administración menor en relación a los agonistas. El tratamiento con antagonistas de GnRH debe iniciarse justo cuando comienzan a elevarse niveles de estradiol y los folículos comienzan a madurar, algunos autores como Olivennes y colaboradores informan buenos resultados iniciando la administración al observar niveles de estradiol entre 150-200 pg/mL por folículo mayor a 14 mm de diámetro.[5]

Existen actualmente dos protocolos de manejo con los antagonistas: monodosis o múltiples dosis. Algunos autores[5-7] reportan un éxito cercano a 100% en la prevención de pico prematuro de LH, aplicando dosis única de 3 mg en el día 8 del ciclo, mientras que utilizando sólo 2 mg la prevención del pico de LH solamente se mantuvo durante tres días.

Otros autores como Albano y colaboradores realizaron estudios con dosis diarias (0.25 mg/día contra 0.5 mg/día) iniciando el día 6 del ciclo, encontraron incidencias de pico prematuro de LH menores a 2% utilizando 0.25 mg, por lo que sugieren que ésta es la mínima efectiva para prevenir la secreción de LH.[8,9]

Así mismo, se ha observado que el uso de antagonistas disminuye en menos de 24 horas los niveles de LH. Maitre y colaboradores informaron un descenso en los niveles de LH en 68.5% 24 horas después de aplicación de cetrorelix en ciclos espontáneos.[11]

Una ventaja que se le ha atribuido al uso de los antagonistas es su efecto sobre la fase lútea. Lin y colaboradores en un estudio comparativo entre a-GnRH y antagonistas, observaron que la fase lútea se afectaba menos con el uso de estos últimos, en función de la medición de los niveles de progesterona sérica.[10]

Con el uso actual de los antagonistas de GnRH se ha evaluado de nuevo la utilidad de ciclos naturales o con mínima estimulación para programas de FIV-TE, informaron algunos autores como De Jong y colaboradores,[12] o Rongieres y colaboradores[13] tasas de embarazo por transferencia de 32%, utilizando dosis totales de 700 a 1,200 UI de FSH recombinante (FSHr) por ciclo.

Por otro lado, se han observado resultados aceptables, en pacientes conocidas como malas respondedoras con el uso de antagonistas, incluso comparables con esquemas de *flare up* utilizando agonistas.[14]

Recientemente en México ha incursionado el mercado de los antagonistas por lo que se decidió evaluar su uso en el programa de FIV-TE/ICSI del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM) con el objeto de evaluar los resultados con su administración en el esquema de dosis múltiples, así como también conocer sobre sus efectos sobre la tasa de captura ovular, calidad de ovocitos, fertilización y embarazos.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se estudió un grupo de 44 pacientes a quienes se les administró cetrorelix (Cetrotide, Lab Serono México) durante el primer semestre del año 2002, que fueron sometidas a la técnica de FIV-TE con o sin ICSI. En todas las pacientes la estimulación ovárica se realizó con FSH recombinante (Gonal F. Lab Serono, México), iniciando el día 3 del ciclo y monitorizando respuesta ovárica con ultrasonido endovaginal y niveles séricos de estradiol. El antagonista se inició a dosis de 0.25 mg/día SC, comenzando entre el día 6-7 del ciclo, continuándolo hasta la aplicación de hGC, realizándose seguimiento de las concentraciones de LH a partir de el día de inicio de la estimulación ovárica.

Una vez que se detectaron al menos tres folículos con diámetro de 18-20 mm por USG, y niveles de estradiol de 200 pg/mL por folículo maduro, se aplicó hGC 10,000 UI (Profasi. Lab Serono, México), realizándose 36 horas después la captura ovular con guía ultrasonográfica.

La transferencia embrionaria se realizó el día tres posterior a la captura folicular transfiriendo entre uno y cinco embriones dependiendo de calidad embrionaria, edad de la paciente y disponibilidad de embriones.

El soporte de fase lútea se realizó con progesterona IM 100 mg cada 12 horas, (Cuerpo Amarillo Fuerte. Lab Hormona, México) iniciando un día después de la captura. La transferencia se realizó de acuerdo a la técnica descrita en artículos previos, realizando lavado endocervical, y utilizando catéter de Cook, con el antecedente de prueba de transferencia en ciclo previo a la estimulación.[14,15]

Catorce días después de la transferencia se realizaron determinaciones de hGC para corroborar embarazo.

Se realizó determinación de LH y estradiol basales en el día 2-3 del ciclo, y posteriormente cada 48-72 horas, para monitorizar el desarrollo folicular, hasta el momento de la aplicación de hGC, las muestras sanguíneas fueron procesadas el mismo día de su toma, por radioinmunoanálisis.

Los resultados se compararon con un grupo control de 20 pacientes en las que se realizó la supresión hipofisiaria con acetato de Leuprolide (Lucrin Kitt. Lab. Abbot Méxco) utilizando el esquema largo, iniciando el día 21 del ciclo previo a la estimulación 0.5 mg/día sc, disminuyendo la dosis a 0.25 mg/día sc al iniciar estimulación ovárica, la cual fue similar al grupo de pacientes que utilizaron antagonistas.

■ RESULTADOS

Se incluyeron 64 pacientes con edades entre 24 y 43 años, con una edad promedio de 33.3 ± 4.3 años. Dentro de las características generales se observó que el tiempo de esterilidad en promedio fue de 4.4 años ± 1.6 años con un rango entre dos y nueve años.

En cuanto a las causas de esterilidad, el primer lugar fue el factor tubo peritoneal irreversible, seguido del masculino severamente afectado, reserva ovárica disminuida, y en menor proporción infertilidad de causa no determinada (Cuadro I).

En cuanto a las características generales del ciclo de estimulación, los datos se resumen en el cuadro II, la dosis total promedio de FSH recombinante fue de 3,570

Cuadro I

Causas de esterilidad

Factor alterado	Casos	Porcentaje (%)
Tuboperitoneal	31	48.43
Masculino	18	28.12
Reserva ovárica disminuida	10	15.62
Infertilidad causa no determinada	5	7.81

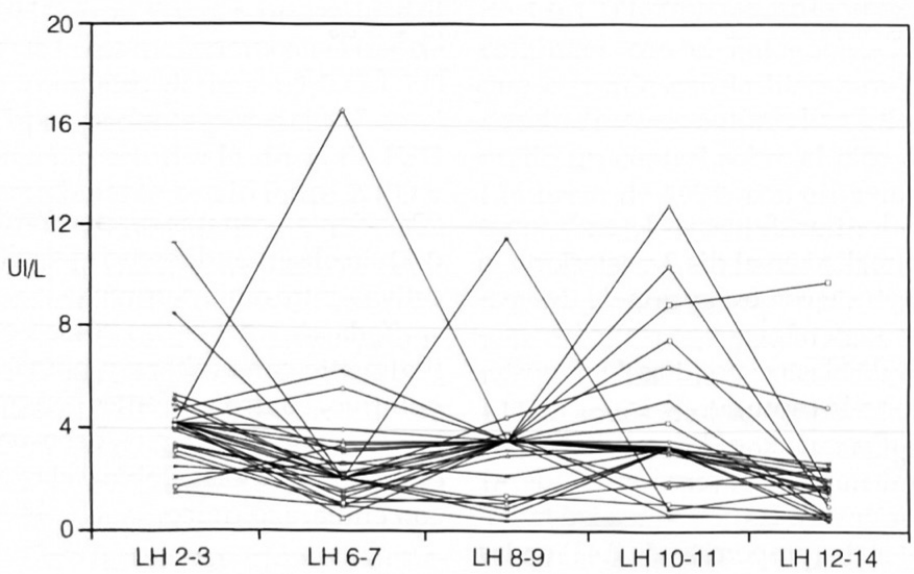
Cuadro II

Características del ciclo de estimulación

	Antagonista	Agonista
Dosis total de FSHr (UI)	3,570 ± 1,102	3,405 ± 976
No. de ámpulas (FSH)	2,3.8 ± 7.3	22.7 ± 6.51
Días de estimulación	12 ± 1.9	12 ± 1.5
No. de ampolletas (Cetrorelix)	6.5 ± 1.5	—
Estradiol precaptura (pg/mL)	4,006 ± 2,418	4,344.5 ± 2,478*
Progesterona precaptura (ng/mL)	1.8 ± 1.18	1.74 ± 0.97
Ovocitos capturados	10.8 ± 7.4	12.24 ± 7.48
Ovocitos fertilizados	6.7 ± 1.2	5.02 ± 4.49
Porcentaje de fertilización (%)	58.3 ± 27.1	61.74 ± 28.2
Embriones transferidos	3.3 ± 1.3	3.0 ± 1.5
Tasas de implantación (%)	24.7	21.8
Proporción de embarazo	0.41	0.40

* $p < 0.05$

Figura 1



Niveles de LH con uso de agonistas

± 1,102 UI. en el grupo con antagonistas frente a 3,405 ± 976 UI en el grupo control que utilizó agonistas de GnRH, sin observar diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). El tiempo de estimulación en promedio fue de 12 días en ambos grupos, la captura ovular se realizó en el día 14 del ciclo (rango entre 12 y 17 días). Los niveles de estradiol previos a la captura oscilaron entre 1,382 y 11,709 ng/dL con una media de 4,006 ± 2,418 pg/mL para las pacientes que utilizaron antagonistas, mientras que en el grupo con agonistas los niveles fueron discretamente mayores: 4,344.5 ± 2,478.3 pg/mL. presentando una diferencia significativa ($p < 0.05$), y los niveles de progesterona fueron muy similares en ambos grupos 1.8 ng/mL frente a 1.74 ng/mL en el grupo de antagonistas y agonistas respectivamente.

En relación con el número de ovocitos capturados y el porcentaje de fertilización y el número de embriones transferidos no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Cuadro II).

En la figura 1 se observan los niveles de LH a lo largo del ciclo en las 44 pacientes, se observaron en total seis picos de LH mayores a 8 UI/L; dos de los cuales se detectaron en las pacientes en las que se realizó estimulación (39 casos) y en aquellas que fueron receptoras (5 casos) se observaron dos picos espontáneos de LH y una más, que presentó LH de 16.6 UI/L al iniciar el antagonista.

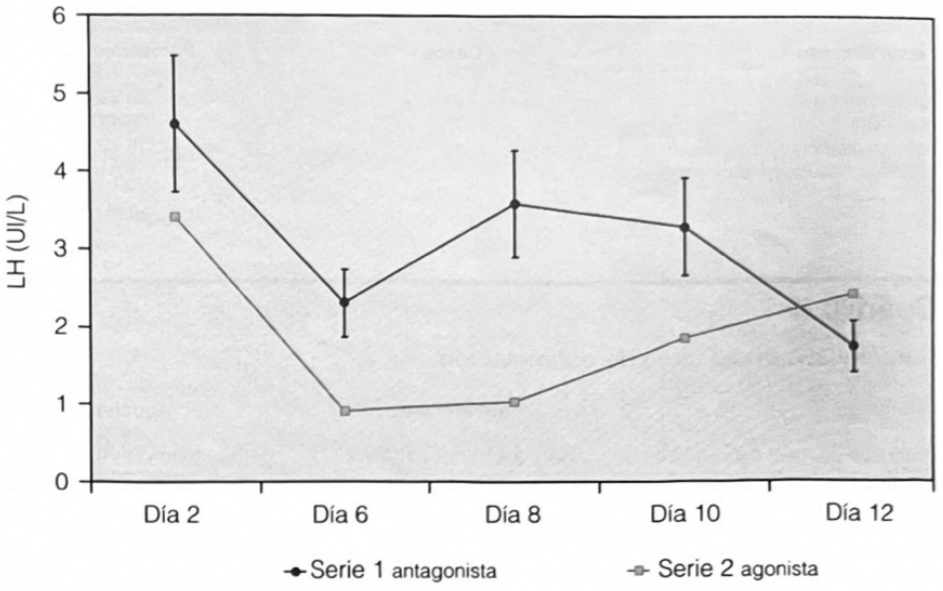
La administración del cetrorelix se inició en el día 6 del ciclo en promedio, la dosis total de ampolletas fue de 6.5 ± 1.5, en relación a los niveles de LH a lo largo de la estimu-

lación, encontramos una adecuada supresión de la misma, en la figura 2 se muestran los valores promedio de LH en los 39 casos que se realizó estimulación ovárica controlada, en estas pacientes se observaron dos picos espontáneos de LH en los días 8 y 10 del ciclo, en pacientes diferentes, se decidió continuar con la dosis de antagonista de GnRH y 48 horas después los niveles de LH disminuyeron de 11.6UI/L a 0.9 UI/L, y de 12.9UI/L a 1.0 UI/L respectivamente, mientras que en el grupo de pacientes que utilizaron antagonistas no se observaron picos espontáneos de LH (Figura 2).

En cuanto al tipo de fertilización a 37 pacientes (84.1%) se les realizó ICSI, y en 7 FIV-TE convencional (15.9%), sin embargo, en dos de éstas se realizó reinseminación con ICSI por falla en fertilización, observando en estos casos en particular un porcentaje de fertilización de 22% y 50%, sin lograr embarazo. En otras tres pacientes se observó degeneración de los preembriones, por lo que se canceló la transferencia.

Cuatro pacientes fueron receptoras del programa de donación altruista de ovocitos, y una para transferencia de embriones congelados (Cuadro III), en estas pacientes la dosis requerida de antagonista fue mayor: 9.7 ± 1.5 ampolletas, observando que en dos de las cinco pacientes presentaron pico espontáneo de LH (mayor de 8 UI/L) entre los días 10-12 del ciclo. Y una más presentaba niveles de LH de 16.6 el día de inicio del antagonista. En la figura 3 se observan los niveles de LH a lo largo del ciclo en las pacientes receptoras, observando que no existe una adecuada supresión de LH entre el día 10 y 12 del ciclo.

Figura 2



Niveles de LH durante el ciclo de Estimulación

Cuadro III

Características ciclo de receptoras

	Media	Rango
Edad (años)	36.7 ± 5.3	30 - 43
Tiempo de estimulación (día)	16.7 ± 2.3	15 - 18
No. de ampolletas (Cetrorelix)	9.7 ± 1.5	8 - 11
Estradiol precaptura (pg/mL)	1,134 ± 660	619 - 2,102
Progesterona precaptura (ng/mL)	0.16 ± 0.11	0.06 - 0.29
Embriones transferidos	1.75 ± h- 0.5	1 - 2
Tasa de implantación	14.2%	—

La transferencia de embriones se realizó en el día 3 posterior a la captura, con excepción de dos pacientes en las que se realizó en etapa de blastocisto (días 4 y 5 posterior a la captura).

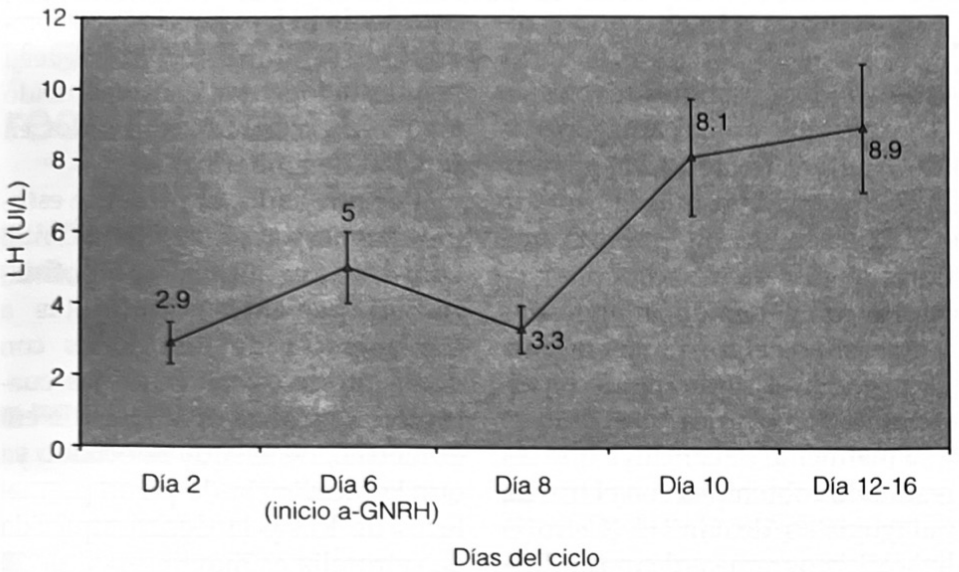
En cuanto a los resultados de embarazo se observó en 17 de 41 pacientes a las que se realizó transferencia (proporción de 0.41) en las pacientes que utilizaron antagonistas, mientras que el grupo con agonistas se observó embarazo en 8 de 20 pacientes, con una proporción de 0.40 sin observar diferencias significativas entre ambos grupos.

Todas las pacientes cursan actualmente con embarazo normoevolutivo, cuatro pacientes con embarazo gemelar triple, ocho con embarazo gemelar doble y el resto con embarazo único.

■ DISCUSIÓN

El presente estudio muestra resultados alentadores con el uso de an-

Figura 3



Niveles de LH durante ciclo de receptoras

tagonistas de GnRH en los programas de reproducción asistida, obteniendo una respuesta ovárica adecuada en los protocolos de estimulación, sin embargo, a diferencia de lo referido en la literatura, en donde se ha observado una disminución en la cantidad de FSH recombinante utilizada durante la estimulación con el uso de antagonistas de hasta 1,000-1,500 UI por paciente por ciclo,[6,7] en el presente estudio la dosis de FSH recombinante osciló entre 2,100 y 6,000 UI, con una media de 3,570 UI[8] por ciclo, esto pudiera estar condicionado por las características de nuestras pacientes, ya que 12 de las 39 pacientes tenían una edad mayor a 35 años, requiriendo mayores dosis de FSH recombinante para lograr una adecuada estimulación.

Otro factor importante a destacar es que con el uso de los antagonistas se observó una adecuada inhibición de los niveles de LH, con el esquema de múltiples dosis de 0.25 mg/día, ya que únicamente hubo dos picos prematuros de LH durante la estimulación ovárica, que corresponde a 5.4%, los cuales se observaron en el día ocho y diez del ciclo, mismos que disminuyeron a niveles menores de 1.0 UI/L 48 horas después de continuar con el antagonista, lo que coincide con la literatura en donde diversos autores han informado un control sobre el pico de LH hasta de 100% con esquemas similares de multidosis o monodosis de antagonistas de GnRH[5-7] o con lo informado por Maitre y colaboradores en donde observaron una disminución en niveles de LH después de pico espontáneo tras la administración de antagonistas.[10]

Sin embargo, en el estudio al observar exclusivamente a las cinco pacientes en las que se realizó supresión hipofisiaria para transferencia de embriones con ovocitos donados o embriones congelados, la dosis de Cetrorelix fue mayor: 9.7 ampolletas por paciente, sin presentar una adecuada inhibición de LH, presentando picos prematuros mayores de 8UI/L en dos pacientes, en los días 10-14 del ciclo, que disminuyeron posteriormente, sin observarse una elevación significativa de progesterona (0.16 ng/mL en promedio), estos datos pueden ser explicados debido a que los ciclos de estimulación para endometrio fueron más largos con un rango entre 15 y 20 días antes de la transferencia.

La dosis utilizada en el presente estudio fue de 6.5 ampolletas en promedio, la cual fue discretamente mayor a la utilizada por otros que mencionan un promedio de 4-5 ampolletas por paciente por ciclo[6,7] ya que en la mayoría de nuestras pacientes se inició la aplicación de antagonista en el día 6 del ciclo independientemente de los niveles de LH y estradiol, por lo que con base en la alta seguridad en la inhibición de la secreción de LH, en estudios subsecuentes se pudiera retrasar la aplicación del antagonista (Cetrorelix) en función de los niveles de estradiol y LH para así disminuir la dosis total de medicamento utilizado.

En relación con la calidad de los ovocitos, se observó en promedio 6.7 ovocitos maduros por paciente, con tasas de fertilización de 58.3%, sin observar diferencias en relación al uso de agonistas que fue de 61.74% que coinciden con lo reportado por diversos estudios realizados por Olivennes y Albano que oscilan entre 45 y 87%.[5-7,9,10]

En cuanto a los resultados de embarazo, estos son alentadores ya

que en 17 de 41 pacientes en las que se realizó transferencia, se logró embarazo; sin embargo, estos resultados son muy similares al grupo control, por lo que no es posible atribuir directamente estos resultados al uso de los antagonistas, pero el obtener ovocitos de buena calidad y tasas adecuadas de fertilización, han sido informados como factores de buen pronóstico para tasas de embarazo, ya que en este estudio como se mencionó anteriormente el número de ovocitos maduros fue de 6.7 en promedio, con una tasa de fertilización de 58.3%, lo que pudiese influir de manera positiva sobre los resultados obtenidos.

La única diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos fue en relación con los niveles de estradiol preovulatorio, observándose menores niveles en el grupo que utilizó antagonistas (4,006 pg/mL frente a 4,344 pg/mL) lo cual coincide con lo informado por la literatura que reporta menores niveles de estradiol preovulatorio con el uso de antagonistas y que esto de alguna manera puede prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica.[1-3]

Finalmente se concluye que los resultados obtenidos con el uso de antagonistas de GnRH (Cetrorelix) en programas de reproducción asistida son bastante seguros en función de inhibición de la secreción de LH, evitando picos prematuros de la misma, con buena respuesta folicular, condicionando a su vez excelentes resultados en función de embarazo

Por otro lado, el presente estudio demuestra que el uso de antagonistas para supresión hipofisiaria en pacientes candidatas a transferencia de embriones con donación de ovocitos, en las cuales sólo se realiza estimulación endometrial, no es muy adecuado ya que la incidencia de picos prematuros de LH y la dosis requerida de cetrorelix es mayor. ■

■ Referencias bibliográficas

1. Elter K, Nelson LR. Use of third generation gonadotropin releasing hormone antagonists in *in vitro* fertilization-embryo transfer: a review. Obstet Gynecol Surv 2001; 56: 576-88.
2. Felberbaum R, Diedrich K. Ovarian stimulation for *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection with gonadotrophins and gonadotrophin releasing hormone analogues: Agonists and antagonists. Hum Reprod 1999; 14: 207-21.
3. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant mid cycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the múltiple dosis protocol: A prospective uncontrolled phase III study. Hum Reprod 2000; 15: 1015-20.
4. Lin Y, Kahn JA, Hillensjö. Is there a difference in the function of granulose-luteal cells in patients undergoing *in-vitro* fertilization either with gonadotrophin-releasing hormone agonist or gonadotrophin-releasing hormone antagonist? Hum Reprod 1999; 14: 885-8.
5. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix in an *in vitro* fertilization embryo transfer program. Fertil Steril 1994; 62: 468-76.
6. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P. Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (cetrorelix) on day 8 of *in vitro* fertilization cycle: A pilot study. Hum Reprod 1995; 10: 1382-6.
7. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P. The use of a GnRH antagonist (cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: A dose finding study of 3 versus 2 mg. Hum Reprod 1998; 13: 2411-4.
8. Albano C, Smitz J, Tournaye H. Luteal phase and clinical outcome after human menopausal gonadotrophin/gonadotrophin releasing hormone antagonist treatment for ovarian stimulation in *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Hum Reprod 1999; 14: 1426-30.
9. Albano C, Felberbaum R E, Smitz J. Ovarian stimulation with HMG: Results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH agonista buserelin. European cetrorelix study group. Hum Reprod 2000; 15: 526-31.
10. Christin-Maitre S, Olivennes F, Dubourdie S, Chabbert-Buffet N, Charbonnel B, Frydman R, Bouchard P. Effect of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist during the LH surge in normal women and during controlled ovarian hyperstimulation. Clin Endocrinol 2000; 52: 721-6.
11. De Jong D, Macklon N S, Fauser B C J. A pilot study involving minimal ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: extending the "follicle-stimulating hormone window" combined with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. Fertil Steril 2000; 73: 1051-4.
12. Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C. Revival of the natural cycles in *in-vitro* fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (cetrorelix): A pilot study with minimal stimulation. Hum Reprod 1999; 14: 683-8.
13. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Comparison of LH concentrations in the early and mid-luteal phase in IVF cycles after treatment with HMG alone or in association with the GnRH antagonist cetrorelix. Hum Reprod 2001; 16: 663-7.
14. Kably A, Karchmer S, Grosso JM, Quesnel C, Barroso G. Evaluación de la penetración del medio de cultivo a la cavidad uterina como efecto del lavado cervical previo a la transferencia embrionaria: estudio prospectivo y observacional en piezas obtenidas por histerectomía. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 375-9.
15. Kably A, Castelazo E, Vaca D, Barroso G. Transferencia embrionaria: un paso crítico en reproducción asistida. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 118-23.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Estudio de especies de *Candida* no *albicans* y su relación con candidiasis vulvovaginal recurrente

■ [1,2]Dr. Rafael Buitrón García F, [1,2]Dr. Raúl Romero Cabello, [1]Dr. Fernando Cruz Talonia, [1]Dr. Alexandro Bonifaz, [1]Dr. Favio Zarama Marquez

■ **RESUMEN**

La candidiasis genital es una patología frecuente en las mujeres, en 5% se presenta en forma recurrente y requiere de un tratamiento más prolongado. Del género *Candida* hay varias especies, las más frecuentes, responsables de la candidiasis vaginal, cervicovaginal y vulvovaginal son: *Candida albicans*, *Candida glabrata C. tropicalis* y *Candida krusei*. La presencia de éstas se asocia a recurrencias. Se realizó un estudio para identificar las especies del género *Candida* a partir de los casos de candidiasis genital femenina diagnosticados en tres centros hospitalarios de la ciudad de México. Las especies aisladas de *Candida* fueron: *C. albicans*, 71.91%; *C. glabrata*, 11.80%; y *C. tropicalis*, 7.87%

Palabras clave: candidiasis, candidiasis genital recurrente, *Candida albicans, Candida glabrata, Candida tropicalis.*

(Buitrón García F R. *et al.* Estudio de especies de *Candida* no *albicans* y su relación con candidiasis vulvovaginal recurrente. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 431).

■ **ABSTRACT**

Genital candidiasis is a frequent pathology among women. It has a 5% incidence rate of presenting itself in a recurrent way, which leads to a longer treatment. Candida gender has various species. The ones, which are the most usual and the cause of vaginal, cervicovaginal, and vulvovaginal candidiasis are: Candida albicans, C. glabrata *and* C. krusei. *Their presence is related to further appearances. A case study was made to identify the species of* Candida *gender. It was based on the diagnostics made in three Mexico City hospitals on female genital candidiasis cases. The identified and isolated Candida species obtained were:* albicans *with a 71.91%,* C. glabrata *with a 11.80%. and* C. tropicalis *with a 7.87%.*

Key words: *candidiasis, recurrent genital candidiasis,* Candida albicans, Candida glabrata, Candida tropicalis.

(Buitrón García FR. *et al.* A study Candida no-albicans species and its relationship to recurrent vulvovaginal candidiasis. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 431).

■ INTRODUCCIÓN

La candidiasis vulvovaginal es una patología frecuente, se estima que por lo menos 75% de las mujeres tienen un episodio durante su vida y entre 40 a 50% pueden tener dos o más; en 5% de las mujeres la candidiasis se presenta en forma recurrente, es decir, se presentan 4 o más episodios clínicos por año. De la candidiasis aguda y la candidiasis recurrente, ésta última requiere de un tratamiento más prolongado.

Del género *Candida* hay varias especies, las más frecuentes como responsables de la candidiasis vaginal, cervicovaginal y vulvovaginal son *Candida albicans, C. glabrata* y *C. krusei*, la presencia de una u otra de estas especies varía según el país, por ejemplo *C. krusei* se ha reportado en Colombia y Brasil, donde no se aísla *C. glabrata*; en Estados Unidos se aísla *Candida glabrata* en 10% de las pacientes, a diferencia de *Candida albicans* cuyo aislamiento corresponde a 90% de los casos, en México *Candida albicans* predomina. Es importante la identificación de la especie para saber qué microor-

[1]Hospital General de México, [2]Facultad de Medicina, UNAM

ganismo predomina en una zona, lo que conlleva implicaciones terapéuticas, ya que *Candida glabrata* no responde a los tratamientos habituales.[1-3]

El diagnóstico de candidiasis vulvovaginal se establece por medio de un estudio clínico completo, exploración ginecológica instrumentada y toma de nuestra vaginal y cervical para estudio microscópico por el método directo en fresco con solución salina y KOH al 10%, medición de pH vaginal; además de toma de muestra de los mismos sitios para estudio micológico por aislamiento y cultivo, y estudio inmunológico para detección de antígenos o anticuerpos.[1-3]

La candidiasis recurrente se incluye en la candidiasis complicada, su diagnóstico preciso es importante porque el tratamiento y la evolución varían según sea el caso. En la candidiasis no complicada la respuesta a terapias cortas es muy buena, con 90% de índices de curación; entre los productos tópicos que se utilizan en aplicación en esquemas de uno a tres días tenemos: butoconazol, clotrimazol, miconazol, fenticonazol, tioconazol, terconazol, nistatina y ciclopiroxolamina o tratamientos por vía oral: ketoconazol, itraconazol y fluconazol.[4,5]

La candidiasis vulvovaginal recurrente constituye un verdadero desafío tanto para el diagnóstico como para el manejo terapéutico, de hecho el tratamiento de esta forma de candidiasis sigue siendo polémico, ya que se logra la desaparición momentánea de los síntomas, pero los cultivos repetidamente son positivos y hay reaparición de la sintomatología; a la fecha la recomendación terapéutica es el uso de azoles por un mínimo de 14 días, existen casos de mujeres que permanecen con tratamientos en forma continua por años sin abandonarlo, ya que cuando lo suprimen reaparece el problema. Hay estudios que han demostrado que las pacientes que presentan cultivos negativos, con PCR positivo, vuelven a desarrollar el cuadro de candidiasis recurrente.[4-8]

Las causas de fracaso terapéutico antimicótico en casos de candidiasis vaginal se deben a un diagnóstico erróneo, cuando el diagnóstico es correcto pero se trata de una cepa de *Candida albicans* resistente o bien cuando se trata de especies diferentes con poca sensibilidad, por infección severa, por una duración de la terapia inadecuada, por la presencia de infección mixta con participación bacteriana y por dermatitis de contacto producida por la aplicación de antimicóticos tópicos.

■ OBJETIVOS

Identificar las especies del género *Candida* a partir de los casos de candidiasis genital femenina diagnosticados en tres centros hospitalarios de la ciudad de México.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron pacientes femeninas de tres centros hospitalarios, con edad igual o mayor a 18 años y con signos y síntomas de candidosis vulvovaginal: eritema, edema, leucorrea, excoriaciones, prurito y dispareunia. Previa explicación detallada del estudio, se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente para participar en la investigación. A cada una de las pacientes se les realizó historia clínica completa, examen ginecológico, se les tomaron muestras vaginales para realización de examen directo y para cultivo micológico en medios de Sabouraud agar y Micosel agar (Sabouraud con antibióticos) y Biggy, los cuales se incubaron por siete días, se leyeron macroscópica y microscópicamente, se efectuaron resiembras y pruebas micológicas hasta lograr la determinación de especie, mediante métodos fisiológicos y bioquímicos. Los resultados se analizaron estadísticamente con medidas de tendencia central, dispersión y porcentaje.

Se cumplieron los requisitos éticos y legales de conformidad con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, enmendada en Hong Kong en 1989.

■ RESULTADOS

Se enrolaron un total de 170 mujeres con diagnóstico de candidiasis genital ya establecido, su edad promedio fue de 35.96 años (± 9.8 DE) (edad mínima 19 años y máxima 69), estatura promedio 1.54 cm (± 0.6 DE) (talla mínima 1.39 cm y máxima 1.75), peso promedio 61.09 kg (± 10.29 DE) (peso mínimo 37.0 kg y máximo de 90.0 kg). De las pacientes 97.6% era de raza mestiza y 2.4% caucásica. Del total de las mujeres incluidas en el estudio únicamente 13.5% (23) tenían probabilidades de embarazo, ya que 61.45% (104) utilizaban algún método anticonceptivos.

De las 170 pacientes clínicamente 82 (48.23%) refirieron haber tenido episodios similares en los últimos 12 meses; las manifestaciones clínicas que presentaron las pacientes en el episodio actual fue prurito en 155 pacientes, eritema en 127, leucorrea en 164, edema en 98, excoriaciones en 52 y dispareunia en 100 casos.

Al estudio directo en fresco de exudado vaginal y cervical, así como toma directa de lesiones algodonosas, se encontraron formas levaduriformes en 169 de las pacientes, y el estudio micológico detallado mostró que el microorganismo detectado con mayor frecuencia fue *C. albicans* 71.9%, y el menos común fue *C. pseudotropicalis*; en la mayoría de los casos se aisló un microorganismo, y sólo en algunas pacientes dos microorganismos, los cuales se presentan en el cuadro I. La distribución de especies se presenta en el cuadro II.

Cuadro I

Infecciones con más de una especie del género *Candida*, presentes en 170 mujeres con candidiasis vaginal

Especies	No.	%
C. albicans + *C. glabrata*	2	1.30
C. albicans + *C. pseudotropicalis*	1	0.70
C. albicans + *C. krusei*	1	0.70
C. albicans + *C. parasilopsis*	1	0.70
C. albicans + *C. tropicalis*	1	0.70
C. glabrata + *C. tropicalis*	1	0.70
C. krusei + *C. parasilopsis*	1	0.70

Cuadro II

Especies de *Candida* aisladas de 170 pacientes con candidiasis vaginal

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
Candida albicans	128	71.91
Candida glabrata	21	11.80
Candida tropicalis	14	7.87
Candida krusei	7	3.93
Candida parasilopsis	4	2.25
Candida stelatoidea	2	1.12
Candida pseudotropicalis	1	0.56
Candida sp	1	0.56

■ DISCUSIÓN

El género *Candida* comprende varias especies, predominando *C. albicans* y otras no *albicans*, algunas de estas últimas se han incrementado en años recientes como oportunistas con trascendencia clínica.[9-12] Las especies diferentes a *C. albicans* son un grupo heterogéneo de más de 200 con diferencias biológicas, unas cuantas de ellas se asocian a infección humana, lo que se ha convertido en un verdadero desafío en el diagnóstico y tratamiento de la candidiasis.[13] Hace 100 años la especie *C. albicans* se consideró como la única especie de *Candida* de importancia médica, y solamente las especies *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. guilliermondii* fueron consideradas oportunistas ocasionales.[10,13] A partir de 1980 especies diferentes a *C. albicans* se han venido aislando a partir de procesos infecciosos, por lo que a la fecha se consideran oportunistas las siguientes especies: *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. lusitaniae*,[11,12,14] en 1995 se identificó la especie *C. dubliniensis*.[15]

En general, la incidencia de las micosis se ha venido incrementando en los últimos 40 años,[6] debido a diversos factores como el uso de nuevos tratamientos y procedimientos para las enfermedades neoplásicas y otras patologías, procedimientos invasivos para diagnóstico, el uso extendido de antibióticos de amplio espectro, la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia humana. Otra situación que ha incrementado la incidencia de candidiasis y otras micosis, es el aumento en la esperanza de vida, que ha propiciado mayor número de individuos inmunocomprometidos en los hospitales.

El género *Candida* es un género de levaduras que no poseen ciclo sexual pero sí producen pseudomicelio (fase virulenta) con blastoconidias o formas gemantes.[13] Las especies de este género han sido clasificadas y se han identificado con base en un número limitado de rasgos morfológicos y propiedades bioquímicas como la capacidad de producir tubos germinativos (hifas) y en el caso específico de *C. albicans*, la formación de clamidoconidias (clamidosporas). Para todas las especies es importante la capacidad de asimilar compuestos con carbono o nitrógeno (auxonogramas y zimogramas).

La aplicación de una taxonomía filogenética molecular de especies de *Candida* ha proporcionado nuevos conocimientos en las relaciones evolutivas entre estos organismos,[16] el análisis genético de varias levaduras del género *Candida* de importancia médica,

como las especies *C. krusei, C. guilliermondii, C. lusitaniae* y *C. kefyr,* han demostrado que estos organismos poseen formas asexuales anamórficas y sexuales teleomórficas.[13,16] En cambio *C. stellatoidea* ha generado una situación controversial ya que se ha identificado como una variante de *C. albicans* sin la capacidad de utilizar la sacarosa como fuente de carbono. *C. stellatoidea* es menos virulenta que *C. albicans* y además tiene un cariotipo distinto de *C. albicans,*[17] sin embargo, el tipo 1 de *C. stellatoidea* se considera sinónimo de *C. albicans* porque posee una homología en la secuencia de sus nucleótidos.[15] Otro caso interesante es *C. dubliniensis,* gracias a los estudios filogenéticos y de tipo genético molecular se pudo identificar como una nueva especie de *Candida* asociada con enfermedad.[15] Entre las técnicas que a la fecha se utilizan para estudio genético de estos microorganismos tenemos reasociación de ADN nuclear, restricción de longitud del fragmento de polimorfismo (RFLP) y la hibridación con sucesiones de ADN especie-específicas;[18] pero la técnica que ha sido muy útil para determinar las relaciones filogenéticas precisas entre las especies de *Candida* es la comparación de sucesiones de nucleótidos que ponen en código los genes de RNA. Este último estudio ha demostrado que *C. dubliniensis, C. parapsilosis* y *C. tropicalis* están estrechamente relacionadas en los árboles filogenéticos con *C. albicans,*[15,16] a diferencia de *C. guilliermondii, C. lusitaniae, C. krusei* y *C. glabrata* que son progresivamente menos relacionadas con los miembros de este grupo.[16]

Por su diversidad genética queda demostrado que los organismos del género *Candida* son diferentes y por lo tanto no es sorprendente que la biología básica y virulencia de estas especies varíe considerablemente. Morfológicamente, la mayoría de las especies de *Candida* presentan blastoconidias redondas u ovoides de 4 a 6 μ, la mayoría de las especies de *Candida* producen pseudohifas o hifas verdaderas, con excepción de *C. dubliniensis.*[13,15] *C. glabrata* sólo presenta formas más pequeñas de 1 a 4 μ de diámetro y sólo produce hifas bajo condiciones muy específicas *in vitro.* Las blastoconidias de *C. krusei* y de *C. kefyr* son distintas, alargadas con dimensiones de 2 a 5 μ X 4 a 15.[13,19] La virulencia de las especies de *Candida* no *albicans* varían considerablemente,[1,3,21] aparentemente por su capacidad de adhesión a las superficies biológicas, su capacidad de producir enzimas hidrolíticas como lipasas y proteinasas, la capacidad de producir hifas y la capacidad de expresar rápidamente su fenotipo.[1,20,26]

Otra implicación en estas especies es su susceptibilidad a los tratamientos antimicóticos, ya que idealmente necesitan ser eficaces contra un amplio espectro de organismos, que incluyan todas las levaduras del género *Candida.*[22] Las clases más importantes de agentes antimicóticos eficaces contra las especies de *Candida* son los azoles,[23] pero en años recientes se ha producido evidencia que sugiere la emergencia de especies de *Candida* menos susceptibles a estos agentes.[24] El fluconazol es uno de los agentes más utilizados en micosis superficiales y sistémicas, sin embargo, se reconocen varias especies de *Candida* no *albicans* que presentan resistencia intrínseca a este medicamento, como *C. krusei,*[25,26] *C. inconspicua* y *C. norvegensis.*[5] *C. glabrata* presenta la capacidad de desarrollar rápidamente resistencia a fluconazol.[27,28] La resistencia desarrollada a los azoles también se ha demostrado para *C. dubliniensis, C. guilliermondii* y *C. tropicalis* aisladas de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana que han utilizado tratamientos prolongados con fluconazol. Para la anfotericina B recientemente se ha demostrado resistencia de *C. glabrata, C. krusei* y *C. lusitaniae.*

Las especies de *Candida* no *albicans* producen infecciones superficiales de mucosas oral y vaginal y eventualmente procesos sistémicos,[14,29] se asocian con situaciones de inmunocompromiso,[2] pero también está bien documentada la presencia comensal de estas especies en individuos sanos[13] y se cree que la mayoría de las infecciones son de origen endógeno.[14] *C. glabrata* y *C. tropicalis* son las especies no *albicans* más frecuentemente aisladas de vagina, cavidad oral, y tracto gastrointestinal, a diferencia de *C. guilliermondii* y *C. parapsilosis* que colonizan más la piel.[13] La candidiasis vaginal es una enfermedad común que puede ocurrir en mujeres aparentemente sanas,[13,29] *Candida albicans* es responsable de 90% de los casos[13] y 10% por *C. glabrata.*[27,29] Se considera que el uso extendido de azoles puede haber inducido el incremento en la incidencia por *C. glabrata,* ya que presenta *in vitro* una susceptibilidad muy limitada a estos productos.

La incidencia de infecciones sistémicas causada por *C. glabrata* ha aumentado dramáticamente en

los últimos 10 años.[1,27] En Estados Unidos es la segunda especie aislada después de *C. albicans* como causa de candidiasis sistémica y candiduria, es aislada frecuentemente de cavidad oral en pacientes VIH positivos, esta situación se va tornando preocupante por la considerable tendencia de esta especie a desarrollar resistencia a los azoles.[27] Como infección nosocomial, en un estudio de 98 pacientes se encontró que en 24.5% se logró aislamiento positivo para *C. glabrata* en algún sitio durante su periodo de hospitalización.[1] Otros estudios han establecido la transmisión paciente a paciente en el hospital[30] y se ha encontrado que casos de candidiasis oral recurrente en los pacientes VIH positivos y candidiasis vaginal recurrentes en las mujeres VIH negativas por *C. glabrata* son ocasionadas por el mismo microorganismo.[8]

C. tropicalis ha sido considerada como la segunda en virulencia e importancia clínica en hospitales,[14] en su mayoría recuperada de sangre en pacientes con cáncer y pacientes con leucemia; pero los estudios de epidemiología hospitalaria han demostrado recientemente que va siendo reemplazado por *C. glabrata* y *C. parapsilosis*.[3,24] *C. tropicalis* tiene gran capacidad invasora en los pacientes con neutropenia, y se asocia con una alta mortalidad. Los estudios moleculares sugieren que la infección por *C. tropicalis* es de origen endógeno,[14] aunque también se puede adquirir de fuentes exógenas.[30]

Para el tratamiento antimicótico los estudios *in vitro* con *C. tropicalis* no muestran una susceptibilidad aceptable para los azoles.[26]

En conclusión podemos decir que la candidiasis vulvovaginal es una patología frecuente, que en su forma clínica recurrente requiere de un tratamiento más prolongado, que la causa de recurrencia es la poca sensibilidad de las especies de *Candida* no *albicans* a los tratamientos habituales. En nuestro medio encontramos en el presente estudio que las especies del género *Candida* más frecuentes son *C. albicans* 71.9%, *C. glabrata* 21% y *tropicalis* 7.8%. Es importante establecer la correlación de recurrencia de episodios de candidiasis vulvovaginal y especies de *Candida* no *albicans*, por lo que debe realizarse en estos casos pruebas micológicas que permitan determinar la especie. Si los resultados reportan *C. glabrata* o *C. tropicalis*, se justificará el tratamiento prolongado para erradicar el proceso micótico, o bien realizar pruebas de sensibilidad microbiológicas a las especies no *albicans* para un tratamiento específico. ■

■ Referencias bibliográficas

1. Abbas J, Bodey G P, Hanna HA *et al. Candida krusei* fungemia: an escalating serious infection in immunocompromised hosts. Arch Intern Med 2000; 160: 2659-64.
2. Abi-Said DE, Anaissie O, Uzun I *et al.* The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species. Clin Infect Dis 1997; 24: 1122-8.
3. Anaissie E, Hachem R, Tin-UCK *et al.* Experimental hematogenous candidiasis caused by *Candida krusei* and *Candida albicans*: species differences in pathogenicity. Infect Immun 1993; 61: 1268-71.
4. Anaissie E J, Karyotakis N C, Hachmen R *et al.* Correlation between *in vitro* and *in vivo* activity of antifungal agents against *Candida* species. J Infect Dis 1994; 170: 384-9.
5. Baily G G, Moore C B, Essayag S M *et al. Candida inconspicua*, a fluconazole-resistant pathogen in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1997; 25: 161-3.
6. Banedee S N, Emori T G, Culver D H *et al.* Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. Am J Med 1991; 91: 86S-89S.
7. Barchiesi F, Calabrese D, Sanglard D *et al.* Experimental induction of fluconazole resistance in *Candida tropicalis* ATCC 750. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1578-84.
8. Barchiesi F, Falconi Di Francesco L, Arzeni D *et al.* Electrophoretic karyotyping and triazole susceptibility of *Candida glabrata* clinical isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 184-7.
9. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 499-511.
10. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 462-478.
11. Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 287-91.
12. Pfalier MA, Jones RN, Doern GV, *et al.* International surveillance of blood stream infections due to *Candida species* in the European SENTRY program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 35: 19-25.
13. Odds FC. *Candida* and Candidosis: a Review and Bibliography, 2nd ed. Bailliére Tindall. 1988. London, United Kingdom.
14. Pfalier MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis 1996; 22: S89-S94.
15. Sullivan DJ, Westemeng TJ, Haynes K A *et al. Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. Microbiology 1995; 141: 1507-21.

16. Barns SM, Lane DJ, Sogin ML *et al.* Evolutionary relationships among pathogenic *Candida* species and relativas. J Bacteriol 1991; 173: 2250-5.
17. Wickes BL, Golin JE, Kwon-Chung KJ. Chromosomal rearrangement in *Candida stellatoidea* results in a positive effect on phenotype. Infect Immun 1991; 59: 1762-71.
18. Sullivan DJ, Henman MC, Moran GP *et al.* Molecular genetic approaches to identification, epidemiology and taxonomy of non *albicans Candida* species. J Med Microbiol 1996; 44: 399-408.
19. Samaranayake YH, Samaranayake LP. *Candida krusei*: biology, epidemiology, pathogenicity and clinical manifestations of an emerging pathogen. J Med Microbiol 1994; 41: 295-310.
20. De Bernardis F, Mondello F, San Millán R *et al.* Biotyping and virulence properties of skin isolates of *Candida parapsilosis*. J Clin Microbiol 1999; 37: 3481-6.
21. Berrouane YF, Hollis RJ, Pfaller MA. Strain variation among and antifungal susceptibilities of isolates of *Candida krusei*. J Clin Microbiol 1996; 34: 1856-8.
22. Groli AH, De Lucca AJ, Walsh TJ. Emerging targets for the development of novel antifungal therapeutics. Trends Microbiol 1998; 6: 117-24.
23. Kiepser ME, Wolfe EJ, Jones RN *et al.* Antifungal pharmacodynamic characteristics of fluconazole and amphotericin B tested against *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1392-5.
24. Price MF, La Rocco MT, Gentry LO. Fluconazole susceptibilities of *Candida species* and distribution of species recovered from blood cultures over a 5-year period. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1422-4.
25. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN *et al.* Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of *in vitro-in vivo* correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida infections*. Clin Infect Dis 1997; 24: 235-47.
26. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD *et al.* Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30: 662-78.
27. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 80-96.
28. Warnock DW, Burke J, Cope NJ *et al.* Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. Lancet 1988; 2: 1310.
29. Sobej JD. Vulvovaginitis due to Candida glabrata An emerging problem. Mycoses 1998; 41: 18-22.
30. Pfaller MA, Messer SA, Houston A *et al.* National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 31: 289-96.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Respuesta de la gastrina ante una carga bucal de calcio en mujeres normales y pacientes climatéricas sin terapia hormonal de reemplazo

■ Dr. Manuel Vadillo Buenfil[1, 2] Dr. Juan A. Aviña Zubieta,[3] Dr. Alejandro Rosas Cabral,[4] Dr. David González Bárcena

■ **RESUMEN**

Antecedentes. La gastrina (GA) posee varias funciones en el aparato digestivo como son la de participar en la regulación de la secreción ácido gástrica, la de ser un factor de crecimiento de la mucosa gástrica no antral y la de participar en la proliferación de la mucosa del intestino delgado y grueso. Estudios en animales han demostrado que varias enfermedades del aparato digestivo evolucionan mejor en presencia de estrógenos como por ejemplo, las úlceras pépticas y poco se conoce en la raza humana acerca de éste fenómeno. ***Objetivo.*** Evaluar la respuesta de la GA ante una carga bucal de calcio en mujeres normales y climatéricas sin terapia hormonal de reemplazo. ***Pacientes y método.*** Se estudiaron 10 mujeres sanas en edad fértil con edad promedio: 25.3 ± 1.79 (rango: 23-28 años) y 7 mujeres climatéricas sin tratamiento previo con edad promedio: 56.5 ± 6.4 (rango de 50-70 años). Las voluntarias normales y las pacientes climatéricas fueron canalizadas con solución salina para obtener las muestras sanguíneas y determinar la GA, posterior a la administración de 1 g de calcio por vía bucal del tiempo 0 a los 180 minutos, con una frecuencia de cada 30 minutos. Se determinó la GA por medio de radioinmunoanálisis (RIA) utilizando estuches comerciales de la compañía CIS Bio-International. ***Resultados.*** Las mujeres normales tuvieron niveles de GA al tiempo 0 en promedio: 72.54 ± 15.9 pg/mL y las climatéricas en promedio: 61.1 ± 39.62. Las gonadotrofinas basales fueron en promedio: 62.1 ± 26 y promedio: 32.9 ± 7.3 para FSH y LH respectivamente y estradiol en promedio: 13.9 ± 4.2 pg/mL. Las voluntarias normales tuvieron un pico de liberación máxima de GA en promedio: 173.4 ± 15 pg/mL a los 90 minutos y en las climatéricas fue en promedio: 66.2 ± 50 pg/mL a los 60 minutos. La magnitud de la respuesta entre las voluntarias y las climatéricas a los 90 minutos y 120 minutos fue estadísticamente significativa ($p < 0.005$) y ($p < 0.001$), respectivamente. ***Conclusiones.*** Estos resultados demuestran que existe una significativa menor liberación de GA posterior al estímulo con calcio en las mujeres climatéricas que en las voluntarias sanas, lo cual pudiera ser debido a la ausencia de terapia hormonal de reemplazo. Nuevas investigaciones clínico-básicas serán necesarias para comprender mejor el papel de las hormonas sexuales en la síntesis, almacenamiento y liberación de la GA en el aparato digestivo, en especial los estrógenos.

Palabras clave: Gastrina, calcio, paciente climatérica, terapia hormonal de reemplazo

(Vadillo Buenfil M. *et al.* Respuesta de la gastrina ante una carga bucal de calcio en mujeres normales y pacientes climatéricas sin terapia hormonal de reemplazo. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 437).

[1]Endocrinólogo. Jefe de la Unidad de Investigación Biomédica en Epidemiología. Clínica y Adscrito al Departamento Clínico de Endocrinología. [2]Reumatólogo. Investigador: Adscrito Unidad de Investigación Biomédica en Epidemiología Clínica y Departamento Clínico de Reumatología. [3]Hematólogo. Investigador: Adscrito Unidad de Investigación Biomédica en Epidemiología Clínica y Departamento Clínico de Hematología. [4]Endocrinólogo: Jefe del Departamento Clínico de Endocrinología. Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza", IMSS, México, D.F.

■ ABSTRACT

Background. *Gastrin has a wide variety of functions on the digestive system including the regulation of gastric acid secretion, being a growth factor for the non antral gastric mucosa and the stimulation of mucosal proliferation in the large and small intestines. Animals studies showed that various diseases of the digestive system have better clinical evolution in the presence of estrogens as is the case of peptic ulcers, now little is known in humans about this phenomenon.* ***Objective.*** *To evaluate the response of gastrin after an oral calcium load in normal and postmenopausal women without hormone replacement therapy.* ***Patients and methods.*** *We studied 10 healthy women with mean age 25.3 ± 1.79 yr (range: 23-28 yr) and 7 postmenopausal women without previous treatment and a mean age 56.5 ± 6.4 yr (range: 50-70 yr). A permeable vein with fisiologic solution was obtained in order to maintain a permeable vein in the antecubital fossa to obtain blood samples for the determination of gastrin. Before an oral administration of 1 g of calcium baseline samples were taken at time 0 and thereafter on 30, 60, 90, 120, 150, and 180 minutes. Gastrin levels were determined by RIA using CIS Bio-International commercial kits.* ***Results.*** *Basal gastrin levels were ˜x: 72.54 ± 15.9 pg/mLK in normal women and x̄: 61.1 ± 39.62 in postmenopausal women. Basal gonadotrophins were x̄: 62.1 ± 26 and x̄: 32.9 ± 7.3 for FSH and LH respectively and estradiol level of x̄: 13.9 ± 4.2 pg/mL. Normal volunteers had a peak secretion of x̄: 173.4 ± 15 pg/mL at 90 minutes and in postmenopausal women a peak of x̄: 66.2 ± 50 at 60 minutes. Comparing the magnitude of the response between the healthy volunteers and the postmenopausal women at 90 and 120 minutes the statistical significance was a (p < 0.005) and (p < 0.001), respectively.* ***Conclusions.*** *These results demonstrate the lack of response of gastrin levels to the calcium stimulus in postmenopausal women probably due to the lack of hormone replacement therapy. Further studies are needed to best understand the role of sexual hormones on the synthesis and secretion of gastrin in the digestive system especially the role of the estrogens.*

Key words: Gastrin, calcium, postmenopausal women, hormone replacement therapy

(Vadillo Buenfil M. *et al.* Response of gastrin after an oral clacium load in normal and postmenopausal women without hormone replacement therapy. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 437).

■ ANTECEDENTES

La gastrina (GA) es una hormona polipéptidica que regula la secreción ácido-gástrica y es producida en las células G del antro gástrico así como en el duodeno proximal.[1] Posee varias funciones como la de ser un factor de crecimiento de la mucosa gástrica no antral, participa en la proliferación de la mucosa del intestino delgado y grueso[2-4] al igual que incrementa la secreción de las enzimas pancréaticas, aumenta la absorción de agua y electrólitos en el intestino delgado, contrae el esfínter esofágico inferior, el estómago, intestino delgado y la vesícula biliar, disminuye la absorción de glucosa en el yeyuno, así como también incrementa la secreción de insulina, acetilcolina, somatostatina y polipéptido pancréatico. Varios estímulos pueden modificar su secreción, por ejemplo los aminoácidos, calcio, bombesina/péptido liberador de gastrina (BN/GRP), hipoglucemia, acetilcolina, atropina, vagotomía y catecolaminas la liberan en tanto que la acidez, hiperglucemia, secretina, glucagon, péptido inhibidor vasoactivo y la calcitonina la disminuyen. El calcio y los alimentos ingeridos son los principales estímulos para la liberación de gastrina.[5] La GA-34 constituye la forma predominante en la circulación, pero la actividad biológica radica en las pequeñas formas como son la 17 y la 14. La GA también ha sido implicada como un factor de crecimiento en neoplasias gastrointestinales lo cual ha sido demostrado en líneas celulares (MC-26) de cáncer de colon,[6,7] así como también directamente en tumores de animales.[8] Por otro lado, estudios en ratas hembras ooforectomizadas han demostrado que la deficiencia de estrógenos repercute en la fisiología del aparato digestivo así como la terapia hormonal de reemplazo acelera la cicatrización en la enfermedad ácido-péptica.[9,10] El mecanismo exacto de estas acciones no es bien conocido hasta el momento. El objetivo del presente trabajo es evaluar la respuesta de la GA sérica ante una carga bucal de calcio en mujeres normales y pacientes climatéricas sin terapia hormonal de reemplazo.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Mujeres normales

Diez mujeres normales, voluntarias, evaluadas en la consulta externa del Departamento Clínico de Endocrinología que reunieron los criterios de inclusión fueron seleccionadas para este estudio, con una edad $\bar{x}$: 25.3 ± 1.79 (rango: 23-28 años), eumenorreicas y en fase folicular temprana entre el 5º y el 7º día de iniciado el ciclo menstrual. Sin medicación alguna, patología gastrointestinal agregada, y sin ningún antecedente de enfermedad ácido-péptica. Todas las voluntarias firmaron carta de consentimiento informado después de explicarles el tipo de estudios así como sus riesgos y beneficios. Se les practicó historia clínica así como biometría hemática completa, química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total y triglicéridos), pruebas completas de funcionamiento hepático y examen general de orina antes de realizar el estudio con resultados dentro de los rangos normales.

Mujeres climatéricas

Las mujeres climatéricas tuvieron una edad $\bar{x}$: 56.5 ± 6.4 (rango de 50 - 70 años). Se evaluaron en la consulta externa del Departamento Clínico de Endocrinología realizándoles: historia clínica completa (historial médico y examen físico normal), biometría hemática, química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total y triglicéridos) pruebas de función hepática y examen general de orina con resultados normales. Se seleccionaron mujeres climatéricas sin antecedentes de enfermedad crónica como hipotiroidismo, obesidad, enfermedad renal o metabólica, antecedentes de enfermedad psiquiátrica o trastornos gastrointestinales. Ninguna de las pacientes había recibido terapia hormonal de reemplazo previamente y el tiempo de evolución del climaterio fue de más de dos años. Se determinaron FSH, LH y estradiol basales. Las pacientes que reunieron los criterios de inclusión (n = 7) fueron aceptadas para participar en el estudio. Después de explicarles los riesgos y beneficios, firmaron carta de consentimiento informado para su participación. El estudio fue aprobado por el comité de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" e iniciado una semana después.

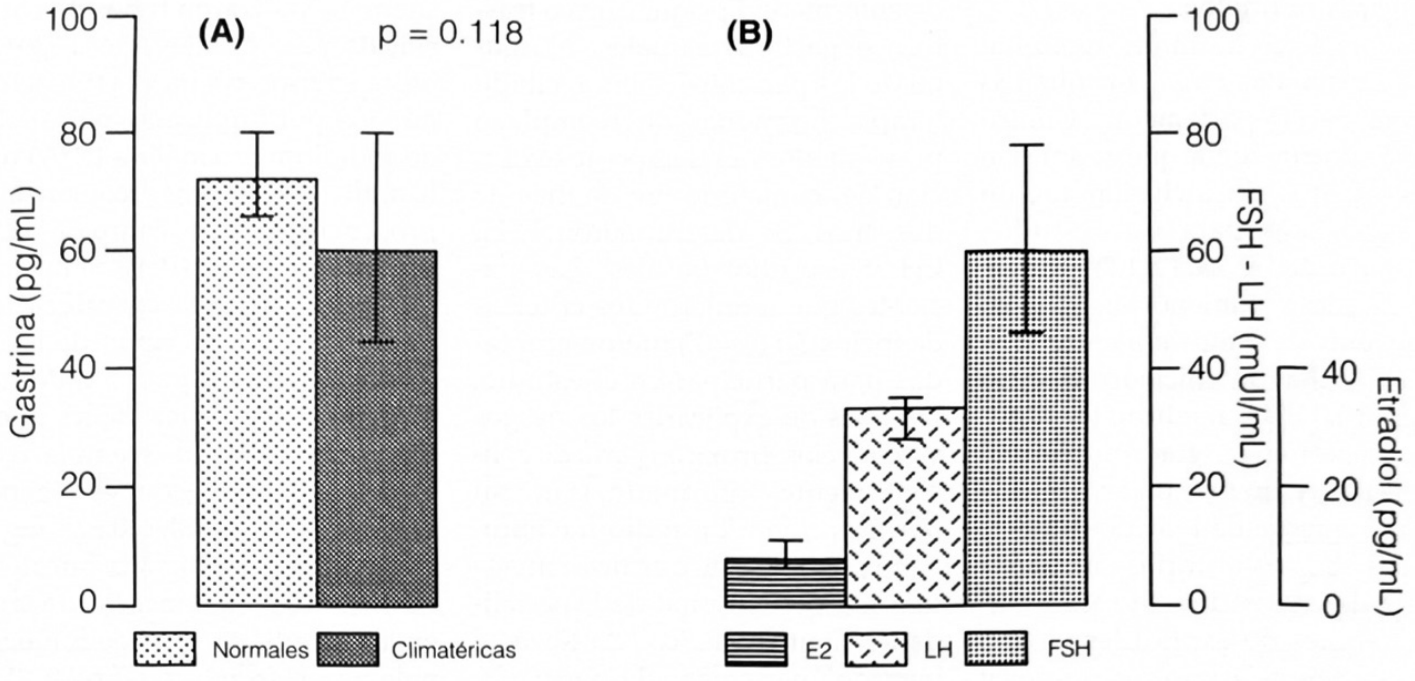
■ MÉTODO

Tanto las voluntarias normales como las pacientes climatéricas fueron ingresadas en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" un día previo a realizar los estudios para su adaptación. A las 8.00 AM del día siguiente y en ayuno de 12 horas fueron canalizadas en una vena del pliegue antecubital anterior con un miniset No. 19 y conectado a una solución salina al 0.9% con el objetivo de evitar punciones repetitivas. Inmediatamente después se obtuvieron dos muestras basales para determinación de GA con intervalo de cinco minutos, seguido de la administración de dos tabletas de calcio efervescentes conteniendo gluconolactato de calcio 5.88 g y carbonato de calcio 0.60 g equivalente a 1 g de calcio total. Se obtuvo una muestra sanguínea para determinación de GA cada 30 minutos durante tres horas y fueron centrifugadas separando los elementos celulares del suero. Se utilizaron tubos de borosilicato para conservarlo a -20° C hasta su proceso. La GA fue determinada por duplicado, por medio de radioinmunoanálisis (RIA) utilizando los estuches comerciales procedentes de la compañía CIS Bio-International (París, Francia), que permitieron la cuantificación tanto de la GA 17 como de la 34. Al concluir el estudio, a todas las pacientes climatéricas se les inició terapia hormonal de reemplazo cíclica combinada con estrógenos conjugados naturales 0.625 mg y clormadinona 2 mg vía bucal. Se continuó su vigilancia cada mes en la consulta externa de Endocrinología en forma indefinida. Antes de iniciar la terapia hormonal de reemplazo se realizó protocolo de estudio de rutina para la mujer climatérica para poder iniciar dicho tratamiento.

■ RESULTADOS

Las mujeres normales en edad fértil tuvieron valores basales de GA de $\bar{x}$: 72.54 ± 15.9 pg/mL (niveles normales de 28 a 115 pg/mL) y las pacientes climatéricas tuvieron niveles basales de $\bar{x}$: 61.1 ± 39.62 y las gonadotrofinas de $\bar{x}$: 62.1 ± 26 y $\bar{x}$: 32.9 ± 7.3 para FSH y LH mUI/mL, respectivamente y estradiol de $\bar{x}$: 13.9 ± 4.2 pg/mL (Figura 1). En todas las mujeres voluntarias estudiadas la administración de calcio bucal incrementó la GA alcanzando un pico máximo de $\bar{x}$: 173.4 ± 15 pg/mL a los 90 minutos (Figura 2). La respuesta de liberación máxima alcanzó 59.2% en relación con la basal de GA. La respuesta de liberación máxima de GA al calcio en las siete pacientes climatéricas estudiadas fue prácti-

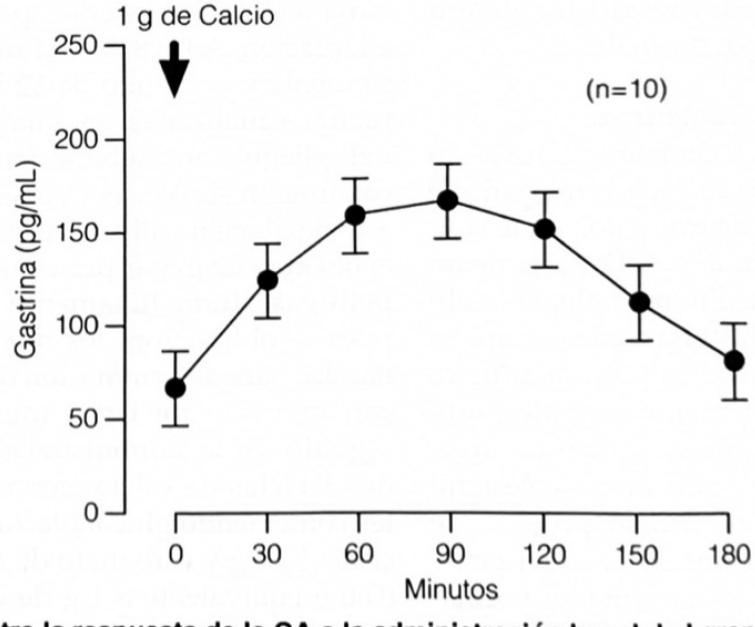
Figura 1



A) Muestra los niveles basales de GA en las mujeres voluntarias y climatéricas donde puede apreciarse la similitud encontrada entre los 2 grupos y sin significancia estadística. B) Niveles basales de gonadotrofinas y estradiol en el grupo de las siete pacientes climatéricas estudiadas.

camente nula, de $\bar{x}$: 61.1 ± 39 a $\bar{x}$: 66.2 ± 50.1 a los 60 minutos de la ingesta del calcio (Cuadro I y Figura 3). La paciente No 4 presentaba niveles relativamente más elevados de GA 142.1 pg/mL en relación a las basales, sin causa aparente de enfermedad ácido-péptica u otro padecimiento asociado a hipergastrinemia corroborado con endoscopia del tubo digestivo alto. Esta paciente liberó GA a 179 pg/mL a los 60 minutos contituyendo 21% al estímulo. Al comparar los niveles basales de gastrina del grupo control contra el de pacientes climatéricas no se encontró significancia estadística, pero al comparar la magnitud de respuesta de liberación en las mujeres normales con la magnitud de respuesta en las pacientes clima-

Figura 2



Muestra la respuesta de la GA a la administración bucal de I gramo de calcio en 10 mujeres voluntarias, jóvenes, sanas, donde puede apreciarse que la máxima magnitud de respuesta al estímulo fue a los 90 minutos (los valores son expresados en $\bar{x}$ ± SEM).

téricas sin sustitución hormonal a los 90 y 120 minutos, la significancia estadística fue de $p < 0.005$ y $p < 0.001$, respectivamente.

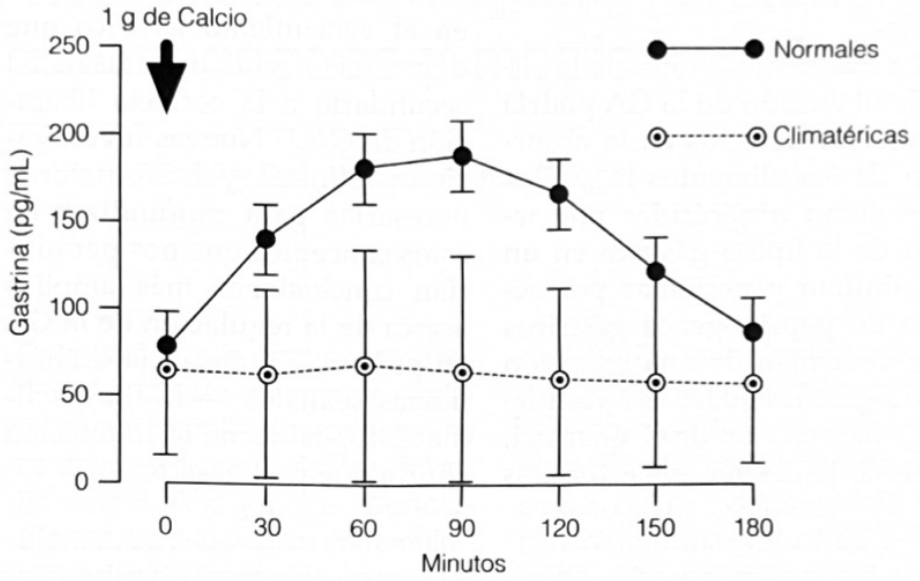
■ CÁLCULO DE LOS RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos son expresados en $\bar{x} \pm SEM$. Se realizó estadística no paramétrica para dos grupos independientes utilizando la prueba U de Mann-Whitney tomando como significancia una $p < 0.05$.

■ COMENTARIOS Y DISCUSIÓN

El efecto estimulatorio sobre la GA puede ser logrado a través de varios mecanismos tales como los aminoácidos, péptidos, hipoglucemia y calcio, entre otros. También puede ser liberada por vía neural mediante el péptido liberador de gastrina (GRP), la noradrenalina y el ácido gama-aminobutírico (GABA).[5,11] El calcio es uno de los compuestos con más capacidad de estimulación de esta hormona, tanto por la vía intravenosa como por la bucal siendo ésta la razón por la que seleccionamos la utilización de este estímulo para realizar nuestro estudio. Varios padecimientos pueden modificar las concentraciones de GA, por ejemplo, la artritis reumatoide, vitiligo, diabetes mellitus, insuficiencia renal, síndrome del antro retenido y resecciones amplias del intestino delgado, efecto que es logrado por diferentes mecanismos.[12-14] Tanto en el grupo de mujeres voluntarias como en las pacientes climatéricas los niveles basales de GA se encontraron dentro de lo normal, pero con discreta diferencia. En su capacidad de respuesta al estímulo utilizado estuvieron totalmente abolidas en el grupo de mujeres climatéricas en relación con nuestro grupo control. La posibilidad de que la presencia de estrógenos module la síntesis y/o almacenamiento y secreción de la gastrina en el aparato digestivo es muy grande, ya que por ejemplo estudios realizados en otros órganos como en el endometrio de ovejas mediante la administración de estrógenos y progesterona mostraron una redución importante en la expresión del RNAm del GRP 15 lo que podría afectar la producción de esta hormona en el estómago, aunque su comportamiento puede ser di-

Figura 3



Niveles promedio de GA en siete pacientes climatéricas y 10 mujeres sanas en edad fértil donde puede apreciarse la falta de respuesta de la GA a la carga bucal de calcio durante tres horas de monitoreo sanguíneo después de administrado el estímulo (los valores son expresados en $\bar{x} \pm SEM$).

Cuadro I

Valores absolutos de la GA y sus promedios determinada cada 30 minutos por espacio de 3 horas

Paciente	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	41	40.5	40.9*	37.8	35.7	29.1	32.2
2	39.7	42.2	54.5*	26.6	43.7	40	44.5
3	28.1	30*	29.7	29.7	27.2	30	25.4
4	142.1	154.3	179*	178.1	135.8	123	120.9
5	40.7	50.1*	43.8	44.4	37.4	46.6	44.6
6	82.1	58.1*	52.1	42.6	48.5	45.6	39.8
7	54	49.5	63.8	65.8	67.3	67.7*	55.7
$\bar{x} \pm$ SEM	61.1 ± 39	60.6 ± 42	66.2 ± 50	63.4 ± 50	56.5 ± 37	55.5 ± 33	54.3 ± 32

* Pico de liberación máxima

Puede apreciarse la falta de respuesta de la gastrina ante la carga bucal de calcio. La paciente número 4 prácticamente tuvo la misma respuesta pero con valores basales de GA discretamente elevados, pero sin evidencia de padecimientos del aparato digestivo.

ferente ya que la GA en diferentes órganos se expresa en formas variables.

La traducción clínica de la falta de liberación de la GA podría involucrar defectos en la absorción de los alimentos ingeridos tales como triglicéridos por acción de la lipasa gástrica en un pH óptimo y proteínas por acción de pepsinógenos gástricos que dependen de una secreción ácido-gástrica adecuada producto de la secreción de GA normal, sobre todo después de estímulos por los alimentos ingeridos.[16-18] También podemos tener defectos en el vaciamiento gástrico que dependen de un pH adecuado, secundario a la correcta liberación de GA.[19] Nuevas investigaciones clínicas y básicas serán necesarias para profundizar en estos conceptos que nos permitirían conclusiones más amplias acerca de la regulación de la GA en presencia o ausencia de hormonas sexuales en la mujer climatérica, así como la traducción clínica que pudieran tener.

■ RECONOCIMIENTOS

Damos las gracias al Dr. Roberto Aguilar Prado por la revisión de los aspectos gastroenterológicos. A la Srita. Claudia Orozco Huerta por su valioso apoyo secretarial.

■ ABREVIATURAS USADAS

GA= Gastrina
GRP= Péptido liberador de gastrina
FSH= Hormona foliculoestimulante
LH= Hormona luteinizante
RIA= Radioinmunoanálisis
GABA= Ácido gamma-aminobutírico
BN= Bombesina ■

■ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jimenez-Balderas FJ, Zonana-Nacach A, Fonseca-Yerena ME, Ruiz-Chaparro A, Pascoe-Lira D. Epidermal Growth Factor and Gastrin in Scleroderma/CREST Syndrome. Arch Med Res 1998; 29: 51-5.
2. Baldwin GS, Shulkes A. Gastrin, gastrin receptors and colorrectal carcinoma. Gut 1998; 42: 581-4.
3. Ekundayo AA, Lee CY, Goodlad RA. Gastrin and the growth of the gastrointestinal tract. Gut 1995; 36: 203-8.
4. Civitelli S, Galgani P, Pacchiarotti MC, Civitelli B, Marini M, Pedani M, Bernini A, Tanzini G. Blood gastrin and colorectal neoplasm. G Chir 1994; 15: 219-22.
5. Williams RH. Hormonas Gastrointestinales. En: Williams RH, Editor. Tratado de Endocrinología. 6ª Ed. España: Interamericana; p 740-73.
6. Singh P, Walker JP, Townsend CM, Thompson JC. Role of gastrin and gastrin receptors on the growth of a transplantable mouse colon carcinoma (MC-26) in BALB/c Mice.Cancer Res 1986; 46: 1612-6.
7. Singh P, Reubi JC, Rajakumar G, Guo YS, Prioux H, Chicone L. In vivo mitogenic effects of estradiol on colon cancers: role of gastrin and gastrin receptors. J Steroid Biochem Mol Biol 1993; 46: 49-60.
8. McGregor DB, Jones RD, Karlin DA, Romsdahl MM. Trophic Effects of gastrin on Colorectal Neoplasms in the Rat. Ann Surg 1982; 195: 219-23.
9. Lichemberger LM, Nance DM, Gorski RA, Grossman MI. Sex related difference in antral and serum gastrin levels in the rat. Proc Soc Exp Biol and Med 1976; 4: 785-8.
10. Kauffman HJ, Spiro HM. Estrogen and gastric secretion. Gastroenterology 1968; 54: 913-7.
11. Weigert N, Schepp W, Haller A, Schusdziarra V. Regulation of gastrin, somatostatin and bombesin release from the isolated rat stomach by exogenous and endogenous gamma-aminobutyric acid. Digestion 1998; 59: 16-25.
12. Korman MG, Laver MC, Hansky J. Hypergastrinemia in chronic renal failure. BMJ 1972; 1: 209.
13. Davidson WB, Springberg PD, Falkinburg NR. Renal extraction and excretion of endogenous gastrin in the dog. Gastroenterology 1973; 64: 955.
14. Straus E, Gerson CD,Yalow RS. Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. Gastroenterology 1974; 66: 175.
15. Whitley JC, Giraud AS, Mahoney AO, Clarke IJ, Shulkes A. Tissue-specific regulation of gastrin-releasing peptide synthesis, storage and secretion by oestrogen and progesterone. J Endocrinol 2000; 166: 649-58.
16. Sleisenger MH. Digestion y Absorción de Nutrientes y Vitaminas. En: Sleisenger & Fordtran Editores. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas. 6ª Ed. Editorial Médica Panamericana; p: 1577-1607.
17. DiPalma J, Kirk CL, Hamosh M, Colon AR, Benjamin SB, Hamosh P. Lipase and pepsin activity in the gastric mucosa of infants, children and adults. Gastroenterology 1991; 101: 116.
18. Carriere F, Barrowman JA, Verger R, Laugier R. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. Gastroenterology 1993; 105: 876-88.
19. Malagelada JR, Azpiroz F. Determinants of gastric emptying and transit in the small intestine. In Schultz, S.G. (ed), Handbook of Physiology- The Gastrointestinal System,Section 6, Vol. 1,Part 2. Bethesda,American Physiological Society, 1989, p. 909.

Ginecología y Obstetricia de México

Defectos del tubo neural altos y bajos, prevalencia, y asociación con enfermedades y medicamentos

■ Dr. J. Jesús Pérez-Molina,[1] Dr. Noé Alfaro-Alfaro[2] y Dra. Cristina Ochoa-Ponce[1]

RESUMEN

Objetivo. Determinar la prevalencia de defectos del tubo neural (DTN) altos y bajos e identificar asociación con la exposición a enfermedades y medicamentos. ***Material y método.*** Se realizó un estudio de casos y controles en 107 neonatos con defectos del tubo neural altos, 59 con defectos bajos, y 166 recién nacidos sin malformaciones, en 56,926 nacimientos consecutivos entre 1989 y 1997. La exposición se documentó por una entrevista directa a la madre de los sujetos de estudio. La asociación se midió por la razón de momios, con intervalo de confianza de 95%. ***Resultados.*** La prevalencia de defectos del tubo neural altos fue de 1.9 por 1,000 nacidos vivos y muertos, de los bajos de 1.0 por 1,000. La exposición a enfermedades de menos de un mes de evolución se asoció con defectos del tubo neural altos (RM = 3.11; IC= 1.34-7.39) la más importante fue gripe; también, medicamentos (RM = 5.85; IC= 2.97 -11.62), de estos, el más prominente fue acetaminofén. Estos factores de riesgo no se asociaron con defectos del tubo neural bajos. Ocupación de la madre, enfermedad de más de un mes de evolución y radiografía de abdomen no se asociaron con defectos del tubo neural altos y bajos. ***Conclusiones.*** La asociación entre enfermedades de menos de un mes de evolución y medicamentos con DTN altos, requiere de mayor estudio. Las diferentes frecuencias de exposición entre DTN altos y bajos sugiere heterogeneidad.

Palabras clave. Defectos del tubo neural; factores de riesgo.

(Pérez Molina JJ. *et al.* Defectos del tubo neural altos y bajos, prevalencia, y asociación con enfermedades y medicamentos. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 443).

■ **ABSTRACT**

Objective. *To determine the prevalence of upper and lower neural tube defects and identify its association with the exposure to illnesses and drugs during pregnancy.* ***Material and methods.*** *This is a case-control study of 107 newborns with upper neural tube defects, 59 with lower neural tube defects, and 166 newborns without malformations, in 56,926 consecutive births between 1989 and 1997. The exposure was documented by a direct interview to the mother of those subject of study. The association was measured by the odds ratios, with confidence interval of 95%.* ***Results.*** *The prevalence of upper neural tube defects was of 1.9 for 1,000 newborn (alive or dead) and of lower neural tube defects of 1.0 for 1,000. The exposure to illnesses of less than a month of duration was associated with upper neural tube defects (OR = 3.11; IC = 1.34-7.39) the most important was flu; also the exposure to drugs (OR = 5.85; IC = 2.97 - 11.62), the most prominent was acetaminophen. These factors of risk were not associated with lower neural tube defects. The mother's occupation, illness of more than a month of duration and X-ray exposure were not associated with of upper and lower neural tube defects.* ***Conclusions.*** *More studies are needed in the association among illnesses of less than a month of duration and drugs with upper neural tube defects. The different exposure frequencies between upper and lower neural tube defects suggest heterogeneity.*

[1]División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca y Departamento de Clínicas de la Reproducción Humana y Crecimiento infantil, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco. [2]Instituto Regional de Investigación en Salud Pública, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco.

Key words. Neural tube defects, risk factors.

(Pérez Molina JJ. et al. Prevalence and association of upper and lower neural tube defects with illnesses and drugs. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 443).

■ INTRODUCCIÓN

Los defectos del cierre del tubo neural (DTN) son malformaciones del cerebro y la médula espinal que se originan en diferentes tiempos de la embriogénesis. La etiología, patogénesis y datos clínicos son variables; sin embargo, la embriología, neuropatología y presentación clínica, permiten clasificarlos en defectos de la neurulación y de la canalización. Los defectos de la neurulación se originan entre los días 17 y 30 después de la fertilización, son lesiones abiertas que tienen contacto con el líquido amniótico lo que eleva las concentraciones de alfafetoproteína, los más comunes son la anencefalia y el mielomeningocele dorsal. Los defectos de la canalización, ocurren entre los días 30 y 60 después de la ovulación, son lesiones cerradas, sin contacto con el líquido amniótico ni elevación de la concentración de alfafetoproteína, los más comunes son el meningocele y mielomeningocele de la parte inferior de la región lumbar más baja y de la sacra.[1]

Se ha sugerido que los defectos de la neurulación también llamados altos, surgen a partir de mecanismos embriológicos diferentes que los defectos de la canalización denominados bajos.[2-3] En un estudio previo, en el que se investigó la asociación entre la exposición a enfermedades y medicamentos durante el primer trimestre del embarazo con DTN,[4] se documentó una mayor frecuencia de exposición a enfermedades y a analgésicos, especialmente acetaminofén, sin embargo, la búsqueda de asociación se realizó con todas las categorías de DTN, sin tomar en cuenta si eran defectos de la neurulación o de la canalización.

■ OBJETIVO

Determinar la prevalencia de DTN altos y bajos de etiología multifactorial e identificar asociación con la exposición a enfermedades y medicamentos durante el primer trimestre del embarazo.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizó un diseño caso-control basado en hospital,[5] la población de estudio fueron todos los RN vivos y muertos existentes en la base de datos que sobre malformaciones congénitas externas realiza el Instituto Regional de Investigación de Salud Pública de la Universidad de Guadalajara. La base de datos incluye información de todos los RN con más de 20 semanas de gestación y peso mayor de 500 g con malformaciones congénitas externas detectadas en el momento del nacimiento y un grupo control sin malformaciones, todos nacieron en el Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" entre el primero de enero de 1989 y el 31 de marzo 1997. La muestra de estudio fueron todos los RN con DTN alto y DTN bajo y un grupo control constituido por RN sin DTN. El grupo de casos fueron todos los RN vivos y muertos con DTN altos y bajos, con más de 20 semanas de gestación y/o más de 500 g de peso; para este estudio se consideró DTN alto cuando se documentó anencefalia, encefalocele, mielocele, meningocele y mielomeningocele a nivel y arriba de la vértebra torácica 11, mientras que DTN bajo, cuando existió mielocele, meningocele y mielomeningocele a nivel y por debajo de la vértebra torácica 12;[3] en ambos casos la clasificación fue realizada por exploración física. No se incluyeron neonatos con síndrome de Meckel-Gruber, bandas amnióticas, fenotipo de duplicación parcial del cromosoma 11q y trisomías 13 y 18, debido a que en ellos se ha comprobado etiología genética.[1]

El grupo control se constituyó por el siguiente nacimiento al del malformado, del mismo sexo, pero sin malformaciones congénitas externas. La exposición se obtuvo por medio de una encuesta realizada con una entrevista directa a las madres de los sujetos de estudio, con preguntas cerradas diseñadas para documentar antecedentes de exposición a las variables estudiadas. La variable dependiente fue presencia de DTN alto y DTN bajo, las variables independientes fueron exposición a enfermedades y medicamentos durante el primer trimestre del embarazo. Se localizaron en la base de datos de malformaciones congénitas en general los registros correspondientes a los sujetos con DTN y de sus controles, enseguida se revisó la encuesta original de la cual se había extraído la información para construir la base de datos de malformaciones en general, se revisó con detalle la descripción clínica de cada defecto del tubo neural y se clasificó como DTN alto cuando este se situó a nivel y por arriba de la vértebra torácica 11 y DTN bajo a nivel y por debajo de la vértebra torácica

12;[3] después, se construyó una nueva base de datos que incluyó los registros de los sujetos clasificados como DTN altos y DTN bajos con sus respectivos controles en el programa DBASE IV. En relación con el análisis estadístico, primero se contrastaron los grupos utilizando la prueba *t* de *Student* cuando las variables fueron cuantitativas; para las discretas se realizó la prueba de chi cuadrada. La estimación del riesgo relativo y la fuerza de la asociación se midió por el cálculo de la razón de momios (RM). Se consideró existencia de asociación, cuando la RM fue mayor de uno, siempre y cuando su intervalo de confianza no incluyera la unidad pero que fuera mayor que ésta. En todas las mediciones el intervalo de confianza elegido fue de 95%; para lo anterior se utilizó el paquete de aplicación Epi Info 6.02.

■ RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ocurrieron 56,926 nacimientos, de los cuales 55,871 fueron vivos y 1,055 muertos. Se documentaron 166 RN con DTN lo que da una prevalencia hospitalaria para todas las categorías de DTN de 2.9 por 1,000 RN vivos y muertos.

Los DTN altos se presentaron en 107 RN, prevalencia de 1.9 por 1,000 RN vivos y muertos; mientras que los DTN bajos ocurrieron en 59 RN vivos y muertos prevalencia de 1.0 X 1,000.

En relación con la distribución de los DTN por sexo: de los 107 RN con DTN altos, 36 casos correspondieron al sexo masculino y 70 femenino, relación masculino/femenino (M/F) de 0.5, se reportó un caso de intersexo; mientras que de los 59 sujetos con defectos bajos, 33 fueron del sexo masculino y 26 del femenino relación M/F de 1.3.

De los DTN altos, la anencefalia fue la más frecuente, mientras que el mielomeningocele fue el más común de los DTN bajos (Cuadro I).

En relación con la presencia de malformaciones adicionales a los DTN; en los DTN altos seis sujetos presentaron al menos una malformación adicional, de estos, tres tuvieron de manera simultánea anencefalia y labio y paladar hendido, dos más tuvieron anencefalia uno se asoció a fascies de Potter y otro a arteria umbilical única, uno presentó mielomeningocele y polidactilia.

Las malformaciones adicionales a los DTN bajos se presentaron en ocho sujetos, la más frecuente fue pie equino varo y pie equino valgo que se documentó en siete sujetos, de estos, uno tuvo atresia de íleon y otro criptorquidia, uno más, sólo tuvo criptorquidia, en todos los sujetos, estas malformaciones se presentaron en sujetos con meningocele y mielomeningocele bajos.

La media de la edad gestacional de los neonatos con DTN altos fue significativamente menor que la media del grupo control; mientras que en los DTN bajos, la media de la edad gestacional fue similar a su grupo control (Cuadro II).

La media del peso, la talla y el perímetro cefálico en el grupo de neonatos con DTN altos fue menor que las respectivas medias del grupo control; sin embargo, los RN con DTN bajos tuvieron medias de peso, talla y perímetro cefálico similar a las medias de los RN del grupo control (Cuadro II).

Cuadro I

Defectos del cierre del tubo neural altos y bajos por categoría anatómica

Diagnóstico	DTN alto		DTN bajo		Total
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Anencefalia	83	78%			83
Meningocele	5	5%	17	20%	22
Mielomeningocele	7	6%	42	63%	49
Encefalocele	12	5%			12
Total	107	100%	59	100%	166

Cuadro II

Edad gestacional y antropometría de los sujetos de estudio

Variable	DTN altos Media	Controles Media	DTN bajos Media	Controles Media
Edad ** gestacional	* 36.5	* 39.2	39.2	39.2
Peso	* 2,135 g	* 3,121 g	2,996 g	3,286 g
Talla	* 42 cm	* 49 cm	48.2 cm	50 cm
Perímetro cefálico	* 29 cm	* 34 cm	35.5 cm	35.3 cm

* Valor de p = < 0.001, al comparar los promedios de los casos con sus controles por la prueba *t* de *Student*.
** Edad gestacional expresada en semanas

La media de la edad de los padres de los RN con DTN altos fue de 28.6 años y de sus controles de 26.6 años. La media de la edad de los padres de los RN con DTN bajos que fue de 29.7 años y de 28.6 años en los controles. La diferencia de las medias de la edad de los padres de los casos y controles de los DTN altos y bajos no mostró diferencia estadística.

La edad materna en el grupo de RN con DTN altos tuvo una media de 24.3 años y de sus controles de 23.0 años. En el grupo de neonatos con DTN bajos la media de la edad materna fue de 26 años y en sus controles fue de 25.5 años: la diferencia entre las medias de la edad en los DTN altos y DTN bajos no tuvo significancia estadística.

En relación con la ocupación de las madres de los sujetos con DTN altos, 102 se dedicaban al hogar, seguida de ocupaciones como obrero no agrícola en tres, prestadoras de servicios una, y en una no se recabó la información. En el grupo control la ocupación en el hogar se documentó en 103, dos fueron clasificadas como obreras no agrícolas y en dos se ignoró la ocupación. La frecuencia de la distribución de la ocupación de las madres de los sujetos con DTN altos y sus controles no mostró diferencias significativas.

En el grupo de RN con DTN bajos 54 madres se dedicaron al hogar, tres eran prestadoras de servicios, una fue obrera no agrícola y en una no se recabó la información. En el grupo control 54 madres refirieron dedicarse al hogar, cuatro fueron prestadoras de servicios y una obrera no agrícola. La comparación de la frecuencia de distribución de la ocupación de las madres de los sujetos con DTN altos y sus controles no mostró diferencias significativas.

El antecedente de otro miembro de la familia con malformaciones congénitas, la exposición durante el primer trimestre del embarazo a enfermedades de menos de un mes de duración y medicamentos, se asoció con una mayor frecuencia de DTN, no así, la consanguinidad, exposición a radiografías de abdomen, ni a enfermedades de más de un mes de duración (Cuadro III).

Las enfermedades de menos de un mes de evolución, documentadas en las madres de los 26 RN con DTN altos fueron, gripe en ocho, infección de vías urinarias ocho, faringoamigdalitis cuatro, cervicovaginitis tres, y en las tres restantes, cada una refirió parotiditis, otitis y diarrea aguda. En el grupo control de los DTN altos, las enfermedades de menos de un mes de evolución se documentaron en 10 madres, de éstas, la infección de vías urinarias se refirió en cuatro; y gripe, faringoamigdalitis y cervicovaginitis fueron referidas por dos madres.

La exposición a gripe se documentó en ocho madres del grupo de casos con DTN altos y en dos del grupo control, aunque la frecuencia de exposición fue aproximadamente cuatro veces mayor en el grupo de sujetos con DTN altos, no se demostró asociación estadística debido a que el intervalo de confianza fue menor de uno (RM: 4.24; IC: 95% 0.81-29.69).

La faringoamigdalitis aguda fue referida por cuatro madres de RN con DTN altos y en dos del grupo control (RM: 2.33; IC: 95% 0.36-18.82).

Debido a la posibilidad de que la faringoamigdalitis y la gripe compartieran agentes etiológicos comunes, se unieron en un grupo que se denominó grupo con infección de vías respiratorias altas, la estimación del riesgo de la exposi-

Cuadro III

Factores de riesgo en los sujetos con defectos del cierre del tubo neural altos y sus controles

Variable	DTN altos No.	%	Control No.	%	RM	IC 95%	p
Otro malformado	27	25%	2	2%	17.71	(3.92-111.10)	< 0.001
Sin otro malformado	80	75%	105	98%			
Consanguinidad	2	2%	1	1%	NS	NS	NS
Sin consanguinidad	105	98%	106	99%			
Exposición durante el primer trimestre del embarazo a:							
Con enfermedad < un mes	26	24%	10	9%	3.11	(1.34-7.39)	0.003
Sin enfermedad< un mes	81	76%	97	91%			
Enfermedad > un mes	6	6%	3	3%	2.06	(0.44-10.72)	NS
Sin enfermedad > un mes	101	94%	104	97%			
Enfermedad todas	32	30%	13	12%	3.09	(1.44-6.70)	0.002
Sin enfermedad	75	70%	94	88%			
Medicamentos	57	53%	18	17%	5.64	(2.87-11.18)	< 0.001
Sin medicamentos	50	47%	89	83%			
Con Rx de abdomen	4	4%	1	1%	4.12	(0.42-98.36)	NS
Sin Rx de abdomen	103	96%	106	99%			

No. Número. %. Porcentaje. Rx. Radiografía.

Cuadro IV

Exposición a infección de vías respiratorias altas en madres de sujetos con DTN altos y sus controles

Antecedente de infección de vías respiratorias	Casos	Controles	Total
Positivo	12	4	16
Negativo	95	103	198
Total	107	107	214

Valor de p = 0.06, al comparar las proporciones de la exposición a infección de vías respiratorias altas por la prueba de Chi cuadrada con corrección de Yates.
RM: 3.25 (IC: 95% 0.93-12.43)

Cuadro V

Factores de riesgo en los sujetos con defectos del cierre del tubo neural bajos y sus controles

Variable	DTN bajos		Control		RM	IC 95%	p
	No	%	No	%			
Otro malformado	10	17%	5	8%	2.20	(0.63-8.04)	NS
Sin otro malformado	49	83%	54	92%			
Consanguinidad	1	1%	0	0%	NS	NS	NS
Sin consanguinidad	58	99%	59	100%			
Exposición durante el primer trimestre del embarazo a:							
Con enfermedad < mes	16	27%	10	17%	1.82	(0.69-4.88)	NS
Sin enfermedad < mes	43	73%	49	83%			
Con enfermedad > mes	1	1%	1	1%	NS	NS	NS
Sin enfermedad > mes	58	99%	58	99%			
Enfermedad todas	17	29%	11	19%	1.77	(0.69-4.58)	NS
Sin enfermedad	42	71%	48	81%			
Medicamentos	23	39%	21	36%	1.16	(0.51-2.61)	NS
Sin medicamentos	36	61%	38	64%			
Con Rx de abdomen	3	5%	1	2%	3.11	(0.28-79.95)	NS
Sin Rx de abdomen	56	95%	58	98%			

No. Número. %. Porcentaje. Rx. Radiografía.

ción a infección de vías respiratorias altas para DTN no reveló asociación debido a que el intervalo de confianza incluyó la unidad (RM: 3.26; IC: 95% 0.93-12.46) (Cuadro IV).

También, la asociación del antecedente de infección de vías urinarias en los RN con DTN altos y sus controles no fue significativa (RM: 2.27; IC: 95% 0.59-9.32).

En relación con la presencia de enfermedades de más de un mes de evolución en el grupo de RN con DTN altos, éstas se encontraron en seis pacientes (6%) de las cuales la más común fue la migraña con cuatro casos (4%) seguida de la diabetes y la hipertensión arterial con un caso cada una (1%). En el grupo control se documentaron tres casos de enfermedades de más de un mes de evolución (3%), de los cuales dos (2%) correspondieron a hipertensión arterial y uno (1%) a migraña.

La exposición a medicamentos se refirió en 57 (53%) madres de sujetos con DTN altos, de estas, fue a multivitaminas en 27 (25%), seguido de ampicilina en 14 (13%), acetaminofén en cinco (5%), antieméticos, metamizol y óvulos en dos casos cada uno (6%), se documentó un caso con cada uno de los siguientes: amikacina, hidralazina, aspirina e insulina (4%) y una madre no recordó el tipo de medicamento al que se expuso.

En el grupo control, la exposición a medicamentos se documentó en 18 (17%) madres, en las cuales, el consumo de multivitaminas ocurrió en 10 (9%), seguido de óvulos en cuatro (4%), la ampicilina en tres (3%) pacientes y un caso (1%) informó uso de antieméticos.

Ninguna madre del grupo de casos ni del grupo control, refirió ingerir ácido fólico como estrategia planeada de prevención de DTN.

Se cuantificó la asociación entre los medicamentos utilizados con más frecuencia por las madres de los RN con DTN; de esta manera, la exposición a ampicilina se documentó en 14 madres del grupo de casos y en tres del grupo control (RM: 8.48; IC: 95% 2.13-39.20); y la exposición al acetaminofén se documentó en cinco madres de neonatos con DTN altos y en ninguna del grupo control (RM: 5.20; IC: 95% 0.58.-119.6).

La búsqueda de asociación entre el antecedente de otro malformado en la familia, consanguinidad entre los padres, exposición a enfermedades, medicamentos y radiografías de abdomen con, DTN bajos, fue negativa (Cuadro V).

■ COMENTARIO

La tasa de prevalencia hospitalaria de los DTN altos y bajos encontrada en este estudio (2.9 por 1,000 RNV y RNM), es mayor a la reportada en los nacimientos ocu-

rridos en hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social de nuestro país, ya que en la ciudad de Guadalajara fue de (1.2 por 1,000 RNV y RNM); en Puebla (1.4 por 1,000 RNV y RNM); en la ciudad de México (1.5 por 1,000 RNV y RNM); y en León Guanajuato (1.8 por 1,000 RNV y RNM).[4] En relación con la mayor tasa de prevalencia de DTN altos y bajos de este estudio, Slattery y Janeric reportan que la pobreza aguda o crónica contribuye a que las tasas de prevalencia de DTN se incrementen;[6] lo anterior puede ser debido a la influencia ejercida por el estrato socioeconómico más bajo, sin poder precisar los factores específicos que pudieran ser responsables.

La mayor prevalencia de DTN altos en relación con los DTN bajos, también ha sido informada por Toriello y Higgins en Estados Unidos de América;[7] lo que sugiere que esta mayor frecuencia de DTN altos no se ve influenciada por factores raciales ni ambientales.

La frecuencia de malformaciones congénitas adicionales a los DTN, detectadas en los RN con DTN altos (14%) y en los bajos (17%), fue relativamente similar; lo que difiere con lo informado por Garabedian y colaboradores y por Hall y colaboradores, en Canada;[3,8] estos últimos, documentaron malformaciones adicionales en 21.5% de los RN con DTN altos y sólo en 6.5% de los RN con DTN bajos;[8] lo anterior, puede ser debido a diferencias étnicas y raciales.

Los DTN altos fueron más frecuentes en el sexo femenino relación (M/F de 0.5) mientras que los DTN bajos predominaron en el masculino (relación M/F de 1.2); similar a lo reportado por Frecker y Fraser.[9] Para explicar estas diferencias, Garabedian y Fraser proponen que los DTN altos y bajos tienen similar patogénesis pero ocurren en diferentes estadios del desarrollo, y el embrión es más susceptible durante la primera parte de la neurulación. Sobre estas bases, la mayor frecuencia de DTN altos en el sexo femenino pueden ser explicadas sin implicar diferencias en los mecanismos del cierre del tubo neural. De acuerdo a la hipótesis multifactorial del umbral, al ser los embriones femeninos más lentos en su desarrollo que los masculinos durante la primera parte de la neurulación, cuando se cierra la parte superior del tubo neural, son más susceptibles a los efectos adversos; y de este modo el sexo femenino esta más propenso a presentar DTN altos.[3]

La edad gestacional, peso, talla y perímetro cefálico fueron menores en el grupo de RN con DTN altos, lo cual puede explicarse porque la mayor parte de los sujetos tuvieron anencefalia, y ésta se acompaña de una disminución de la velocidad del crecimiento intrauterino.[4]

La ocupación de la madre en los DTN altos y bajos y en los controles se distribuyó de manera similar, muy parecido a lo informado por Pérez-Molina y Alfaro-Alfaro y Mutchinick *et al*, quienes estudiaron esta variable en población hospitalaria muy similar a la de este estudio;[4,10] lo anterior sugiere que esta variable no se relaciona con la prevalencia de los DTN; sin embargo, para conocer mejor la relación entre la ocupación de los padres de los sujetos y DTN, se requiere realizar estudios diseñados para tal fin.

El antecedente de otro malformado en la familia se asoció con una mayor frecuencia de DTN altos y bajos; estos datos concuerdan con lo reportado por Pérez-Molina y Alfaro-Alfaro, Mutchinick *et al*, y Kulkarni *et al*.[4,10,11] Es probable que esta asociación sea debido a que estas malformaciones tienen un componente hereditario como parte de su etiología multifactorial.

La exposición a enfermedades de menos de un mes de evolución se asoció con una mayor frecuencia de DTN altos (RM = 3.11; IC:95% 1.34-7.39); para conocer más acerca de esta asociación, se examinó la frecuencia de la exposición a enfermedades específicas; de esta forma, se documentó que el antecedente de por lo menos una infección de vías respiratorias altas (faringoamigdalitis y gripe) fue tres veces mayor en los sujetos con DTN altos comparado con los controles (RM = 3.3; IC 95% 0.93-12.46), sin embargo, no se pudo demostrar asociación debido a que el intervalo de confianza fue menor que la unidad, también ocurrió falta de asociación entre la exposición a faringoamigdalitis y DTN altos.

La exposición a gripe en las madres del grupo de neonatos con DTN altos fue aproximadamente cuatro veces más que en sus controles; en el mismo sentido Mutchinick y colaboradores en un estudio de casos y controles, realizado en hospitales que brindan atención a población abierta en la República Mexicana entre 1978 y 1984, encontraron una mayor frecuencia de gripe en las madres de los RN con DTN;[10] también, Zhang J y Cai W, en un estudio realizado en Shangai entre

1986 a 1987, informaron un riesgo moderadamente elevado de DTN en mujeres que informaron haber tenido un resfriado con o sin fiebre durante el primer trimestre del embarazo, y estos riesgos se incrementaron notablemente en los casos de anencefalia (RR =3.9; IC 95% 2.0-7.7) y en los de espina bífida (RR =4.1; IC 95% 1.7-9.7).[12] En el presente estudio, aunque la gripe fue más frecuente en el grupo de casos, no se demostró asociación entre esta y DTN, por lo que para explorar con mayor profundidad la posibilidad de esta asociación se requiere realizar estudios diseñados de manera especial para tal fin.

La frecuencia de la exposición a alguna enfermedad de más de un mes de evolución durante el primer trimestre del embarazo fue mayor en el grupo de RN con DTN altos, sin embargo, el intervalo de confianza incluyó la unidad (RM = 2.1; IC 95% 0.44-10.72); de las enfermedades de más de un mes de evolución, sólo la migraña fue más frecuente en el grupo de RN con DTN altos, pero sin significancia estadística (RM =4.1; IC 95% 0.42-98.36).

La exposición al grupo de medicamentos en general, se asoció con DTN altos (RM =5.8; IC 95% 2.97-11.62). Al analizar los medicamentos involucrados con más frecuencia en esta exposición, destacaron por su frecuencia la ampilicina, vitaminas y acetaminofén.

La exposición a ampicilina se asoció con DTN altos (RM =8.4; IC 95% 2.13-39.20), lo anterior puede ser debido su amplio uso durante el embarazo para tratar diversos tipos de infecciones, y estas ultimas podrían tener relación con la etiología multifactorial de los DTN, ya que la ampicilina es un medicamento que no se ha relacionado con teratogenicidad.

El empleo de vitaminas fue mayor en el grupo de DTN altos (RM = 4.90; IC 2.06-11.91), una explicación en relación con lo anterior, es la posibilidad de que las madres hayan tomado vitaminas para mejorar sus condición general de salud, que podría estar afectada por alguna enfermedad subyacente, que a su vez pudiera tener relación con la mayor frecuencia de DTN. Llama la atención que las madres entrevistadas refirieron no tomar ácido fólico como estrategia planeada para disminuir la frecuencia de DTN, lo que hace notar la necesidad de fortalecer los programas de uso periconcepcional de ácido fólico para disminuir la prevalencia de DTN.[6]

La exposición a acetaminofén fue mayor en las madres de los casos con DTN altos respecto a sus controles. En el mismo sentido, Mutchinick y colaboradores reportaron una mayor frecuencia de exposición a analgésicos; sin embargo no precisaron cuáles fueron los analgésicos utilizados;[10] y Pérez-Molina *et al*, encontraron una mayor frecuencia de exposición a acetaminofén en las madres de RN con DTN.[4]

El acetaminofén inhibe *in vitro* el crecimiento de *Bacillus subtilis* y líneas de células eucarióticas incluyendo células derivadas de humanos, y puede producir efectos teratogénicos por la disminución de la división celular, sin embargo, estos aparecen a concentraciones diez veces mayores que la alcanzada en plasma a dosis terapéuticas. El acetaminofén atraviesa la barrera placentaria, Collins refiere que a pesar de su uso extensivo no se han informado efectos teratogénicos, pero no se han llevado a cabo estudios clínicos y epidemiológicos adecuados para evaluar su uso en el embarazo.[13] En este estudio, aunque la RM de la exposición a acetaminofén como factor de riesgo para DTN fue importante (RM =5.20; IC 95% 0.58-119.59), no se demostró asociación ya que el intervalo de confianza fue menor que la unidad. Para saber más en relación con la posible asociación entre la exposición a acetaminofén y DTN altos, se requiere realizar estudios diseñados de forma especial para tal fin.

El perfil de riesgos para DTN encontrado en este estudio, fue diferente entre los DTN altos y los DTN bajos, ya que para estos últimos, se documentó falta de asociación con el antecedente de otro malformado en la familia, consanguinidad entre los padres, exposición a enfermedades, medicamentos y radiografías de abdomen; esta diferencia sugiere heterogeneidad causal entre los DTN altos y bajos.

Se concluye que la exposición a enfermedades de menos de un mes de duración y medicamentos se asociaron con DTN altos; sin embargo, aunque la asociación desapareció cuando se estudiaron cada una de las enfermedades y medicamentos particulares como factores de riesgo de DTN, sobresalieron por su mayor frecuencia en el grupo de DTN altos, la exposición a gripe y acetaminofén.

Debido a que los sujetos con gripe pueden presentar fiebre y recibir medicamentos para atenuar los síntomas de la enfermedad, una de las limitaciones de este estudio, fue la imposibili-

dad para analizar posibles variables de confusión; ya que cada una de estas tres variables pueden ser factores de riesgo potenciales para DTN; por lo que existe la necesidad de realizar estudios diseñados para evaluar el efecto de confusión, que cada una de estas variables puede ocasionar, cuando se estudie una sola de ellas como factor de riesgo para DTN. ■

■ Referencias bibliográficas

1. Lemire RJ. Neural tube defects. JAMA 1988; 259: 558-62.
2. Park CH, Stewart W, Khoury MJ, Mulinare J. Is there etiologic heterogeneity between upper and lower neural tube defects?. Am J Epidemiol 1992; 136: 1493-501.
3. Garabedian BH, Fraser FC. Upper and lower neural tube defects: an alternate hypothesis. J Med Genet 1993; 30: 849-51.
4. Pérez-Molina JJ, Alfaro-Alfaro N. Defectos del cierre del tubo neural: prevalencia y búsqueda de asociación con algunos factores de riesgo durante el primer trimestre del embarazo. Bol Med Hosp Infant Mex 1998; 55: 435-42.
5. Schlesselman JJ. Case-Control Studies. New York: Oxford University Press; 1982. p. 69-226.
6. Slattery ML, Janerich DT. The epidemiology of neural tube defects: a review of dietary intake and related factors as etiologic agents. Am J Epidemiol 1991; 133: 526-40.
7. Toriello HV, Higgins JV. Possible causal heterogeneity in spina bifida cystica. Am J Med Genet 1985; 21: 13-20.
8. Hall JG, Friedman JM, Kenna BA, Popkin J, Jawanda M, Arnold W. Clinical, genetic, and epidemiological factors in neural tube defects. Am J Hum Genet 1988; 43: 827-37.
9. Frecker M, Fraser FC. Epidemiological studies of neural tube defects in Newfoundland. Teratology 1987; 36: 355-61.
10. Mutchinick O. Factores de riesgo asociados a los defectos de cierre de tubo neural: Exposición durante el primer trimestre de la gestación. Gac Med Mex 1990; 126: 227-33.
11. Kulkarni M, Mathew M, Reddy V. The range of neural tube defects in southern India. Arch Dis Child 1989; 64: 201-4.
12. Zhang J, Cai WW. Association of the common cold in the first trimester of pregnancy with birth defects. Pediatrics 1993; 92: 559-63.
13. Collins E. Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy. Obstet Gynecol 1981; 58: 57S-62S

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Esterilidad primaria y embarazo cervical. A propósito de un caso

■ Dr. LML Cano López,[1] Dr. VS Vital Reyes,[1] Dr. I Alvarado-Cabrero,[2] Dr. A Ferreira Ríos,[1] Dr. JC Hinojosa-Cruz[1]

■ **RESUMEN**

Para nuestra fortuna, el embarazo cervical es raro, ya que con frecuencia esta variedad de gestación ectópica representa una verdadera urgencia obstétrica. Presentamos el caso de una paciente sin factores de riesgo para embarazo cervical, con el antecedente de cirugía cervical por patología benigna, así como esterilidad primaria de cuatro años de evolución, que posterior a tratamiento médico-quirúrgico logró quedar embarazada. Alrededor de la onceava semana de gestación presentó cuadro clínico de amenaza de aborto, el ultrasonido documentó la presencia de un sugestivo embarazo abdominal. La laparotomía fue "blanca", encontrándose el cérvix ocupado, aumentado de tamaño y el orificio cervical interno cerrado, con lo cual se llegó al diagnóstico de embarazo cervical. Se efectuó manejo conservador del mismo, el cual consistió en la evacuación cervical, curetaje endometrial y la aplicación de sonda endocervical y taponamiento vaginal, con buena evolución posoperatoria. Resalta en la presentación de este caso, la ausencia de algún factor de riesgo conocido para embarazo cervical, así como el antecedente en esta paciente de cirugía cervical y esterilidad, los cuales no habían sido informados antes en la literatura en asociación a embarazo cervical. Para generalizar estas observaciones es necesario incrementar la casuística. No obstante, recomendamos tomar en cuenta el antecedente de cirugía cervical y esterilidad al sospechar un embarazo cervical.

Palabras clave: Embarazo cervical, esterilidad, enfermedad inflamatoria pélvica.

(Cano López LML *et al.* Esterilidad primaria y embarazo cervical. A propósito de un caso. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 451).

■ **ABSTRACT**

Fortunately cervical pregnancy, an ectopic gestation that frequently represents obstetric urgency, is a rare entity. We present here the case of a woman who developed cervical pregnancy despite no risk factor associated with ectopic pregnancy was identified. The patient came to the office because of primary sterility of 4 years of evolution. Among her background she reported previous cervical surgery due to benign pathology. She reached pregnancy after medical and surgical treatment. In the week eleven of gestation, the patient presented to the hospital with clinical symptoms of abortion. An ultrasound revealed abdominal pregnancy. Laparotomy was "white", cervix was found enlarged with the external orifice closed, suggesting cervical pregnancy. Conservative treatment consisted in cervical evacuation, endometrial curettage and vaginal tampon. She evolved satisfactorily. We do not know about any previous report of cervical pregnancy associated with cervical surgery and sterility. We also recognize the need to increase the number of similar cases to generalize results. Thus, it is important to highlight in this case the absence of known risk factors for cervical pregnancy and the background of cervical surgery and sterility. Therefore, we recommend to search for antecedents of cervical surgery and sterility when cervical pregnancy is suspected.

[1]Departamento de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología. Hospital de Ginecoobstetricia No. 3. Centro Médico Nacional "La Raza". [2]Departamento de Patología. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

Key words: Cervical pregnancy, sterility, Pelvic inflammatory disease

(Cano López LML *et al.* Primary sterilty and cervical pregnancy. A case report. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 451).

■ INTRODUCCIÓN

Afortunadamente, el embarazo cervical (EC) es un evento raro. Su frecuencia es de 1 entre 1,800 a 2,500 embarazos y ocupa 0.1% de todos los embarazos ectópicos.[1] El EC es resultado de la implantación en el cérvix uterino. Por ello, representa una verdadera urgencia obstétrica que pone en peligro la vida de la paciente, debido a la pérdida sanguínea aguda, ya que con frecuencia el diagnóstico del EC se realiza de manera tardía. Además, el pronóstico reproductivo en estas pacientes es pobre, ya que el tratamiento del EC es la histerectomía total[2] en la mayoría de las ocasiones.

La etiología del EC es desconocida, sin embargo, se ha señalado que la implantación pudiera estar alterada como consecuencia de un tránsito rápido del cigoto, debido probablemente a un estado hiperestrogénico, el cual altera la cinética del oviducto. También se han identificado algunos factores de riesgo de EC como son: edad materna avanzada, multiparidad y antecedentes de curetajes uterinos previos.[3]

Nosotros informamos del caso de un EC en una paciente con el antecedente de conización cervical por displasia cervical moderada e infección por virus del papiloma humano, así como esterilidad primaria de larga evolución. En la cual se efectuó manejo conservador del EC con fines reproductivos.

■ PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente nuligesta de 37 años, con el antecedente de conización cervical hace 10 años por displasia cervical moderada e infección por virus del papiloma humano: sin evidencia actual de recurrencia y con controles citológicos cervicovaginales anuales negativos.

Atendida en el Servicio de Biología de la Reproducción del Hospital de Ginecobstetricia 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, debido a esterilidad primaria de cuatro años de evolución. Se efectuó protocolo de estudio completo. En el análisis por factores se encontró obstrucción tubaria bilateral, por lo que se realizó laparoscopia. Durante este procedimiento se corroboró la obstrucción tubaria distal bilateral, lográndose la cromotubación tubaria bilateral con azul de metileno posterior a la dilatación retrógrada instrumentada de la porción distal de las tubas. Además, se observó el útero hiperémico, lesiones inflamatorias en mesosálpinx y líquido libre de aspecto citrino en el fondo de saco posterior; datos que en su conjunto nos hablan de enfermedad inflamatoria pélvica leve de acuerdo a Hager,[4] por lo que se manejó de acuerdo al protocolo del servicio a base de esquema antibiótico antinflamatorio.[5]

Algunos meses posteriores al procedimiento laparoscópico, la paciente acude con retraso menstrual y sintomatología neurovegetativa. Se solicitó prueba inmunológica de embarazo en orina, la cual resultó positiva. Se inició control prenatal de manera rutinaria y una semana después acude al servicio de urgencias, debido a sangrado transvaginal leve y dolor abdominal tipo cólico. A la exploración ginecológica bimanual se encontró el útero de 12x10x6 y el cérvix largo y cerrado y se observó sangrado transvaginal escaso. El ultrasonido pélvico reveló embarazo intrauterino de implantación baja con actividad cardiosomática presente. Se manejó domiciliariamente como amenaza de aborto a base de reposo y antiespasmódicos. Una semana después, la paciente por su propia cuenta se efectuó otro ultrasonido pélvico que reportó "útero de 11x63 mm con reacción endometrial, el anexo derecho muestra cambios a expensas de saco gestacional de implantación inadecuada con forma ovoide y dimensiones de 48x48 mm, su decidua es gruesa e íntegra, en el interior del saco se aprecia un embrión de longitud cefalocaudal de 42 mm con actividad cardiosomática presente, cérvix de morfología normal, textura homogénea, eco endocervical normal, ambos orificios cerrados". El diagnóstico ultrasonográfico fue de embarazo extrauterino de 11 semanas de gestación con embrión morfológicamente normal. Debido a ello, y con la paciente asintomática se decide su internamiento, efectuándose estudios de laboratorio de rutina, los cuales se encontraron dentro de límites normales y ultrasonido pélvico el cual reveló "útero en AVF de 135x58x49 mm, miometrio homogéneo, en el interior endometrio engrosado e irregular sin evidencia de saco gestacional. En el anexo derecho se observó la presencia de saco gestacional con lon-

gitud cefalocaudal de 45 mm y embrión activo con frecuencia cardiaca rítmica, el saco gestacional se encontró haciendo cuerpo con el costado derecho del útero dando la impresión de encontrarse en el ligamento ancho" (Figura 1). Con el diagnóstico de probable embarazo abdominal se efectúa laparotomía exploradora. En la cual el útero y anexos se observaron normales, palpándose el fondo de saco posterior abombado y observándose la unión ístmico-cervical en "reloj de arena". Por lo que se exploró el cervix, el cual se observó de más o menos 6 cm de diámetro, de apariencia violácea, reblandecido, de paredes adelgazadas con huellas de sangrado no activo, el orificio cervical externo abierto y el interno cerrado, a la dilatación instrumentada gentil se obtiene material de aspecto óvulo-placentario y con pinzas de anillos se obtuvo el producto de la concepción aparentemente íntegro. Se realizó además, legrado instrumentado de la cavidad uterina, obteniéndose escaso material de aspecto endometrial y se decide dejar en el endocervix sonda de Foley No. 18 con globo de 10 cc, así como taponamiento vaginal hemostático. El sangrado transoperatorio fue de aproximadamente 800 mL. La evolución posoperatoria de la paciente fue tórpida persistiendo con sangrado transvaginal continuo leve a moderado, con repercusiones hemodinámicas, por lo que se transfundió un paquete globular y un concentrado de plasma fresco; 48 horas después, se retiró el taponamiento vaginal sin encontrar sangrado activo y cinco días posteriores a la cirugía se retiró la sonda de Foley endocervical. En buenas

Figura 1

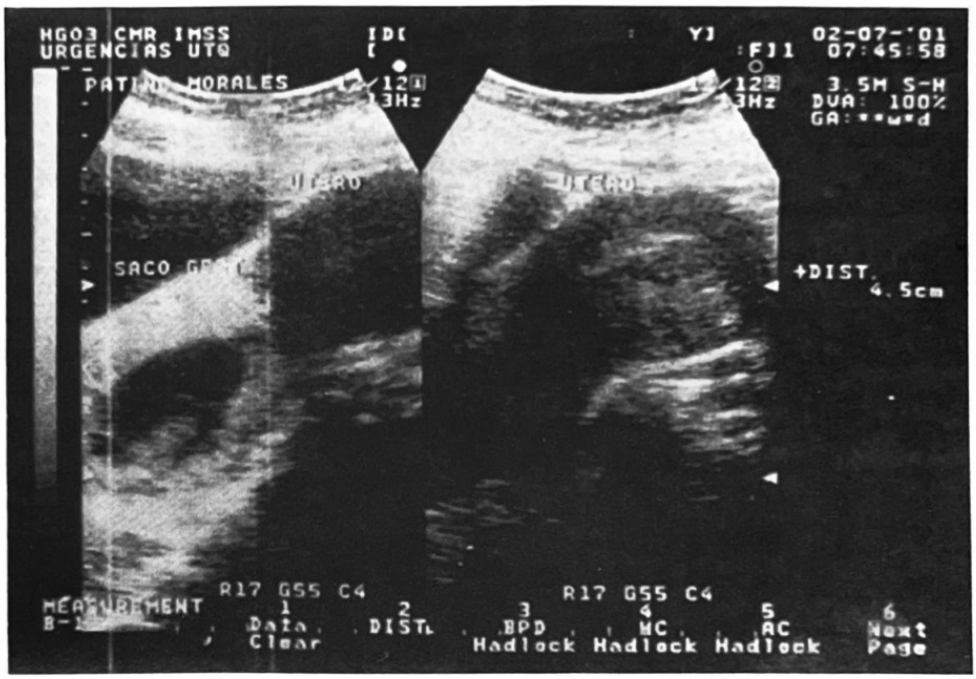
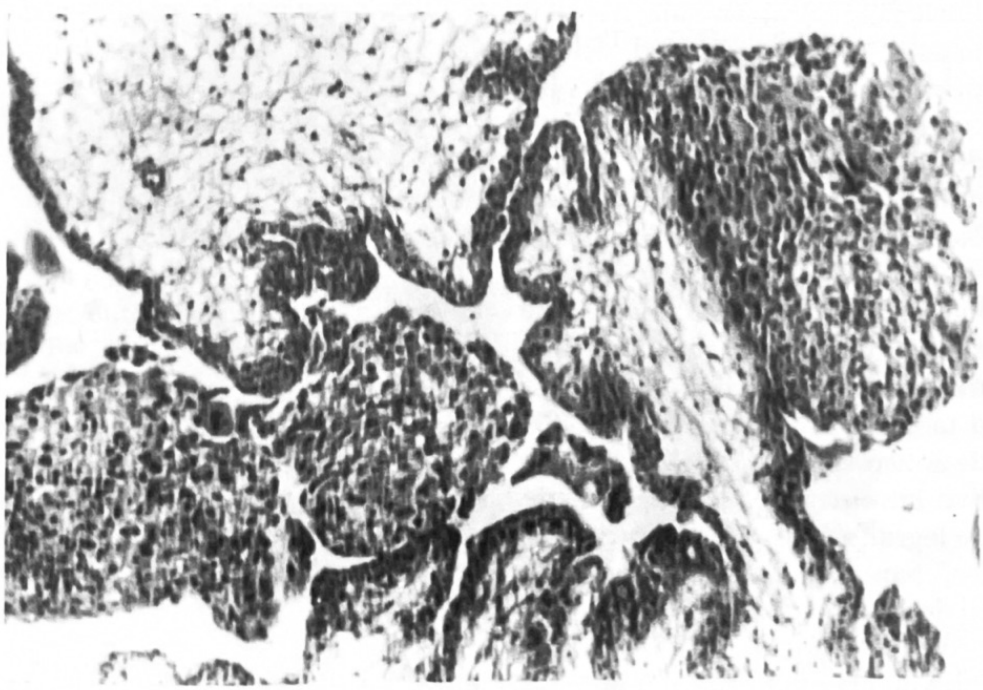


Imagen ultrasonográfica donde se observa la presencia de saco gestacional extrauterino, el cual hace cuerpo con el costado derecho del útero dando la impresión de encontrarse en el ligamento ancho.

Figura 2



Vellosidades coriales del primer trimestre de la gestación, donde se observa proliferación focal del trofoblasto. (Tinción con hematoxilina & eosina 40X).

condiciones generales, seis días después de su ingreso hospitalario la paciente fue egresada a su domicilio.

El análisis histopatológico informó: vellosidades coriales del primer trimestre de la gestación (Figuras 2 y 3) y partes fetales correspondientes al mismo trimestre (Figura 4).

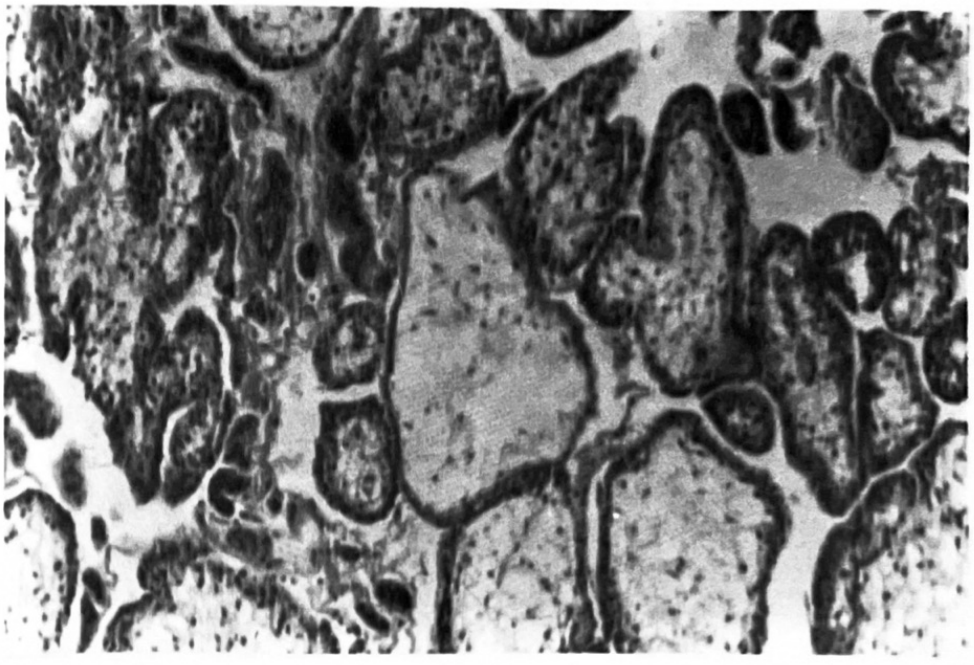
La fracción beta de hormona gonadotrofina corionica sérica seis semanas después de la evacuación uterina fue negativa.

Actualmente, la paciente se refiere asintomática, normorreica y con planificación familiar voluntaria a base de métodos locales hasta que se integre nuevamente una evaluación pronóstica-reproductiva, ya que la pareja manifiesta aún el deseo genuino de embarazo a término.

■ COMENTARIO

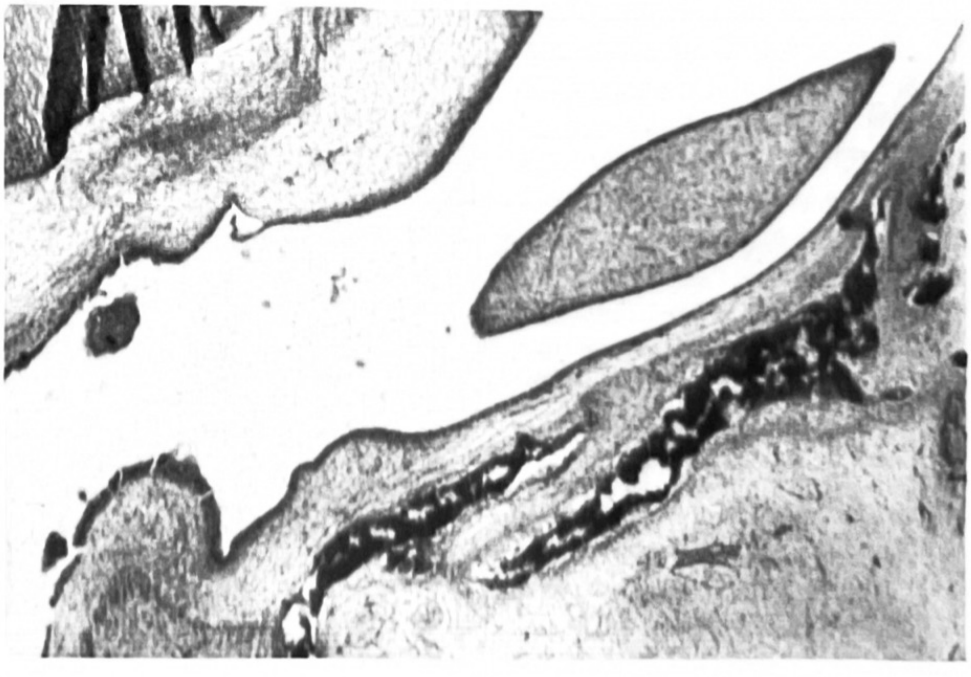
Por fortuna, el embarazo cervical es una entidad rara dentro de la patología obstétrica, ya que con frecuencia se acompaña de altas tasas de morbimortalidad, debido principalmente a que en un porcentaje de estos embarazos, el diagnóstico se efectúa en forma tardía.[6-8] En gran parte de los embarazos cervicales la etiología no se conoce, sin embargo, se han identificado algunos factores de riesgo como son: multiparidad, miomatosis uterina, útero septado o tabicado, cesáreas previas, uso de anticonceptivos orales, dispositivo intrauterino y el antecedente de legrados uterinos instrumentales.[9] Nosotros informamos del caso de un embarazo cervical en una paciente sin factores de riesgo. Resalta en esta presentación el antecedente de cirugía cervical previa por patología benigna, así como el

Figura 3



Vista panorámica de vellosidades coriales que corresponden al primer trimestre de la gestación. (Tinción con hematoxilina & eosina. 40X).

Figura 4



Corte sagital embrionario, donde sobresale el espacio del tubo neural (Tinción con hematoxilina & eosina. 40X).

antecedente de esterilidad de larga evolución, hechos que hasta donde nuestro conocimiento llega, no habían sido reportados antes en asociación al embarazo cervical. Llama también la atención el antecedente de enfermedad pélvica inflamatoria leve en esta paciente, debido a que la EPIC ha sido asociada previamente a embarazo tubario,[10] pero no a embarazo cervical. De la misma manera, sobresale en esta paciente la alteración potencial del factor cervical debida a la conización cervical previa por displasia cervical e infección por virus del papiloma humano, ya que se ha teorizado que la amputación parcial del cuello uterino altera la anatomofuncionalidad del cérvix, de manera proporcional al tejido extirpado.[11] También es de resaltar el logro de embarazo después de cuatro años de esterilidad en esta paciente. Sin embargo, ya ha sido informado previamente el buen pronóstico reproductivo, posterior al manejo médico-quirúrgico del factor tuboperitoneal.[12]

El manejo del embarazo cervical está en relación estrecha con la edad gestacional, condiciones clínicas y paridad de la paciente. Se menciona en la literatura una serie de pautas de manejo que comprenden, entre otras, la histerectomía total abdominal, cerclaje cervical, taponamiento cervical mecánico, embolización arterial uterina, uso adyuvante de metotrexato y la resección transhisteroscópica del embarazo cervical.[13-15] El manejo conservador con fines reproductivos en nuestra paciente fue individualizado y supeditado a los recursos con los que cuenta el Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del IMSS, con el cual obtuvimos buenos resultados a pesar de la edad gestacional en el momento del manejo. No obstante, debemos de ampliar nuestra casuística con este manejo para poder generalizar nuestras observaciones. Ya que tenemos en mente que previamente ha sido comunicado el éxito del manejo conservador en embarazos cervicales avanzados.[16-17]

Finalmente, debemos considerar que el diagnóstico de embarazo cervical debe llenar los rigurosos criterios de clasificación establecidos a principios de siglo por Rubin,[18] y que el diagnóstico definitivo del embarazo cervical se establece al efectuar el estudio histológico en la pieza de histerectomía. Circunstancias que hemos considerado en la presentación de este caso, ya que el diagnóstico de embarazo cervical se efectuó con base en los hallazgos clínicos y ultrasonográficos presentados. El diagnóstico definitivo estuvo limitado por el manejo conservador efectuado. Sin embargo, en la actualidad los criterios ecosonográficos se han considerado de gran valor para el diagnóstico y manejo del embarazo cervical.[19]

■ CONCLUSIONES

Con frecuencia el diagnóstico de embarazo cervical se demora y se presta a confusiones, lo que retrasa su manejo oportuno. Deben tenerse siempre en mente aquellos factores de riesgo para embarazo cervical y de esta manera efectuar un diagnóstico adecuado y mejorar el pronóstico reproductivo. Después de la presentación de este caso, nosotros recomendamos tener en consideración que el embarazo cervical también puede presentarse en pacientes con antecedentes de esterilidad, enfermedad inflamatoria pélvica o con alteraciones del factor cervical. Y que el manejo del embarazo cervical, al igual que toda entidad patológica en Medicina, debe de ser individualizado y supeditado a los recursos tecnológicos y humanos disponibles.

Este trabajo fue realizado gracias al apoyo económico FP/0038-11148, otorgado por la Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social. ■

■ Referencias bibliográficas

1. Acosta DA. Cervical pregnancy a forgotten entity in family practice. J Am Fam Pract1997; 10: 290-5.
2. Palazzetti PL, Cipriano L. Spera G, Aboulkilair MN, Pachi A. Hysterectomy in woman with cervical pregnancy complicated. A case report. Clin Exp Obstet Gynecol 1997; 24: 74-5.
3. Elchalau U, Aceman PJ, Schenken JG. Cervical pregnancy: Past and Future. Obstet Gyn Surv 1997; 52: 45-59.
4. Hager D, Eschenbach D, Spence M, Sweet R, Criteria for diagnosis and grading of salpingitis. Obstet Gynecol 1983; 61: 113-4.
5. Kababie AM. Enfermedad Pélvica Inflamatoria y Esterilidad. En: Medicina en Ginecología, Obstetricia y Perinatología. Hospital de Ginecología-Obstetricia 3. Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social. México. D,F. 1994. pp. 49-56.

6. Sivalingam N, Mak FK. Delayed diagnostics of cervical pregnancy: management options. Singapore Med J 2000; 41: 599-601.
7. Kinzler WL, Scorza W, Schen SS, Vintzileos AM. Second-trimester cervical pregnancy presenting as a failed labor induction. Obstet Gynecol 2000; 96: 839.
8. Has R, Ermis H, Yildirin A. A 22 - Week Cervical Pregnancy. Gynecol Obstet Invest 2000; 50: 139-41.
9. Serdio Calderon J, Ugarte Noda EA, Pérez Martín MA, de León Caballero R, Gamboa Ivanhoe A. Embarazo cervical. Gin Obstet Mex 1987; 55: 323-8.
10. Peterson HB, Walker CHK, Kahn JG. Pelvic inflammatory disease. JAMA 1991; 266: 2605-12.
11. Rosas Arceo J. El Factor cervical y el vagino-perineal. En: Medicina Reproductiva en México. Efraín Vázquez Benítez. JGH. Eds. México. 1999. pp. 175-178.
12. Téllez Velasco S, Hinojosa Cruz JC. El Factor Tuboperitoneal. Cuadro clínico, clasificaciones, secuencia diagnóstica,selección de alternativas terapéuticas y tratamiento médico. En: Medicina Reproductiva en México. Efraín Vázquez Benítez. JGH. Eds. México. 1999. pp. 125-137.
13. Kung FT, Chang JC, Hsu TX, Changchien CC, Soong YK. Successful management of a 10 - week cervical pregnancy with a combination of methotrexate and potassium chloride feticide. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 580-2.
14. Chen D, Kligman I, Rosenwaks Z. Heterotopic cervical pregnancy successfully treated with transvaginal. Ultrasound - guided aspiration and cervical - stay sutures. Fertil Steril 2001; 75: 1030-3.
15. Flystra DL, Cofey MD. Treatment of cervical pregnancy with cerclaje, curettage and balloon tamponade. A report of three cases. J Reprod Med 2001; 46: 71-4.
16. Nappi CD, Elia A, Di Carlo C, Giordano E, De Placido G, Iaccarino V. Conservative treatment by angiographic uterine artery embolization of a 12 week Cervical ectopic pregnancy. Hum Reprod 1999; 14: 1118-21.
17. Eblen AC, Pridham DD, Tatum CM Jr. Conservative management of an 11- week cervical pregnancy. A case report. J Report Med 1999; 44: 61-4.
18. Rubin IC. Cervical pregnancy. Surg Gynecol Obstet 1911; 13: 625.
19. Leeman LM, Wendland CL. Cervical ectopic pregnancy. Arch Fam Med 2000; 9: 72-7.

ÍNDICE DE ANUNCIANTES

FEMHRT
Pfizer
2a de Forros (Desplegado)

MERCILON
Organon
3a de Forros, 465 P

BELARA
Grunenthal
4a de Forros, 465 O

LOMEXIN
Altana
436 A, 465 J

FERRANINA COMPLEX
Altana
436 B, 436 C, 465 J

ALFA D
Altana
436 D, 465 N

INSTITUCIONAL
Altana
465 B, 465 C

DETRUSITOL
Pharmacia
415 A, 415 B

DOSTINEX
Pharmacia
465 H, 465 I

MAXAQUIN
Pharmacia
465 D, 465 E

DALACIN V
Pharmacia
415 B, 415 C

DALACIN C
Pharmacia
465 F, 465 G

ELEVIT PRE-NAT
P. Roche
465 A

RHESOGAMMA
Aventis Behring
415 D

GESLUTIN
Asofarma
465 K

YASMÍN
Schering
465 L, 465 M

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

HACE 55 AÑOS

Hemato-colpometra por ausencia congénita de la porción externa de la vagina

■ Por el Dr. A. DIAZ INFANTE.*

Artículo publicado en el número 3, julio-septiembre de 1946, páginas 213 a la 220.
El texto está reproducido de acuerdo con la versión original.

Apartándonos un poco de las disciplinas usuales y corrientes con que se hace la presentación del caso clínico en una comunicación, preferimos hacer ante ustedes, conscientes de esta transgresión, la narración de los hechos tal como se fueron sucediendo, ya que en esta forma conservamos esta observación en nuestras notas y ha sido la meditación y estudio de las mismas lo que nos ha sugerido las consideraciones que expondremos más adelante en relación con esta nada frecuente malformación congénita.

En el atardecer del día 31 de octubre del año de 1944 somos invitados por un médico compañero y amigo de esta ciudad, para acompañarlo a intervenir quirúrgicamente un caso de vientre agudo por posible apendicitis. Reunidos a la hora previamente fijada para la operación, que se realizó en nuestro Sanatorio particular, tenemos el primer contacto con la enferma ya sobre la mesa de operaciones. Se trata de una jovencita de nuestra clase humilde, como de doce años de edad, que revela en su cara sufrimiento. Con dificultad y de manera imprecisa nos informa que hace como dos meses viene padeciendo dolor en el bajovientre principalmente en el hipogastrio y fosa ilíaca derecha; pero que hace tres días este dolor se ha hecho mucho más intenso; expresa haber tenido náuseas y uno que otro vómito. La temperatura es de 37.30, y tiene 110 pulsaciones por minuto. A la exploración del vientre observamos éste globuloso, principalmente en la mitad inferior; existe defensa muscular más acentuada en el hipogastrio y fosa ilíaca derecha; no es posible por el dolor que provoca, hacer palpación profunda.

Coincidiendo en el parecer diagnóstico con nuestro compañero, procedemos en seguida a realizar la intervención. Hacemos laparatomía lateral derecha sobre el borde de los rectos, como de seis centímetros de extensión: sin ninguna dificultad se localiza el ciego y con él el apéndice; notando al efectuar las maniobras de exteriorización la presencia de líquido seroso en la cavidad abdominal. Teniendo ya parte del ciego y el apéndice ileocecal a la vista, nos sorprende que su aspecto sea completamente normal; no se aprecia ninguna reacción inflamatoria su coloración, forma, consistencia y situación son normales. Practicamos la apendicectomía, pero convencidos que el estado ceco-apendicular no concuerda ni con mucho con el cuadro clínico. Tratando de encontrar una causa que nos permita la explicación satisfactoria del conjunto sintomatológico observado en la paciente, nos disponemos a hurgar en la cavidad del vientre, principiando por explorar los órganos genitales internos. Al introducir los dedos en la herida para dirigirlos hacia abajo y adentro en busca de los genitales, tropezamos luego con una

*Profesor de Clínica Quirúrgica. Médico de la Maternidad del Hospital Civil de San Luis Potosí, S.L.P.
Leído en la "Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia" el 10 de octubre de 1945.

tumoración grande, de situación mediana y que llega hasta un poco por debajo de la cicatriz umbilical. Confusos al principio para hacer su identificación, logramos al fin reconocer a la matriz grande, globulosa, aproximadamente del tamaño de una matriz con cuatro a seis semanas de embarazo; y seguida de una tumoración mucho mayor aún, dura o mejor dicho renitente que se dirige a la pelvis, ocupando una gran parte de esta cavidad; los ovarios y trompas son de apariencia normal. No logramos llegar en nuestra exploración hasta el final de esta tumoración, ya que se pierde muy profundamente en la cavidad pelviana, pero por su estudio cuidadoso podemos convencernos que se trata de la vagina enormemente dilatada por algún líquido encerrado en ella y a presión. La posesión de todos estos datos nos lleva a pensar que se trata de un hemato-colpometra por imperforación del himen, suponemos desde luego: por lo que reconstruimos la pared del vientre con rapidez para ir a realizar el tratamiento de esta anomalía.

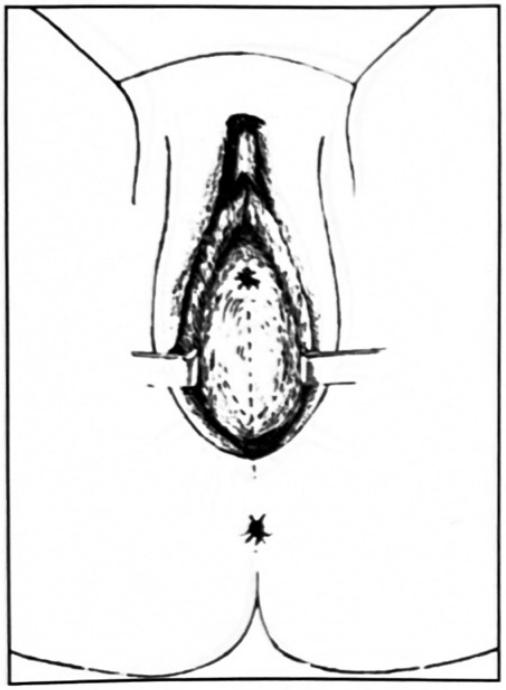
Colocada la enferma en posición ginecológica notamos que, contrariamente a lo que suponíamos, no existe ningún abombamiento en el periné ni la más pequeña eminencia entre los grandes labios; la región ofrece un aspecto completamente normal. En vista de este procedemos a hacer un cuidadoso examen de los genitales externos encontrando los grandes y pequeños labios normales, entre estos últimos una ligera depresion como de un centímetro de diámetro cubierta de mucosa, observándose en su extremo superior un orificio un poco grande e irregular para corresponder al meato urinario; es decir con todo el aspecto de un himen con su orificio normal. Al cateterizar dicho orificio con una sonda metálica pudimos convencernos que se trata del meato uretral. Por el tacto rectal notamos que la vagina distendida y renitente hace gran saliente en esta cavidad, extendiéndose también hasta las paredes laterales de la pelvis: encontrando su extremo inferior, redondeado un poco por encima del esfinter del ano: la presión sobre el periné hace posible sentir también, a cierta profundidad, la suficiente para no permitir deformarse la región, la renitencia de dicha extremidad.

Reexaminada la situación, llegamos a concluir que estamos en presencia de una atresia congénita del tercio externo de la vagina con himen normal y canal vagino-uterino grandemente distendido por líquido menstrual.

En estas circunstancias se nos plantea un doble problema por resolver: primero, dar salida a la sangre menstrual retenida, y después rehacer o mejor dicho, formar el tercio externo de la vagina. El primero de estos problemas no ofrece dificultad alguna, se reduce a practicar una simple debridación; no pasa así con el segundo, pues se debe de perseguir no sólo mantener permeable el conducto vaginal, sino dejarlo en condiciones de permitir una actividad sexual lo más completa posible a la persona.

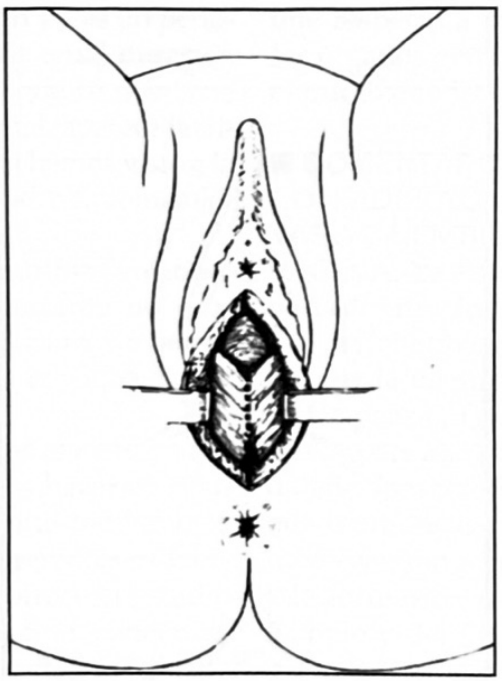
Tratando de realizar estas condiciones, pensamos que la parte alta de la vagina, tan grandemente dilatada en todos sentidos, quedará, al vaciarse, de un tamaño más que suficiente para suplir la parte faltante de la misma, quedando todo el conducto formado de paredes vaginales completas y normales. Guiados con estas ideas, llevamos a cabo la siguiente técnica operatoria que nos ha proproporcionado un buen resultado: Incisión vertical sobre la línea media del periné partiendo de unos cinco milímetros debajo del meato uretral, seccionando en su parte media la foseta representativa del himen y prosiguiendo sobre la piel hasta un poco por delante del ano, lo suficiente para no lesionar el esfinter; abiertos los planos superficiales encontramos una hoja músculo-aponeurótica de regular espesor, que identificamos como los elevadores del ano, gracias a la dirección de las fibras musculares, y unidos en toda la extensión de la herida. Separados estos músculos en la línea y prosiguiendo sobre la piel hasta un poco por delante del ano, lo suficiente para no lesionar el esfinter; abiertos los planos superficiales encontramos una hoja músculo-aponeurótica de regular espesor, que identificamos como los elevadores del ano, gracias a la direción de las fibras musculares, y unidos en toda la extensión de la herida. Separados estos músculos en la media por disección cruenta, llegamos al extremo ciego de la vagina que se encuentra como a cuatro centímetros de profundidad de la superficie de la piel. Una vez esta encontrada, procedemos a despegar la vagina de los órganos vecinos por una disección muy cuidadosa, principalmente en sus caras anterior y posterior por sus relaciones con la vejiga y el recto. La separación no ofrece dificultades insuperables, y primero con el dedo y después por disección instrumental roma hecha con tijeras

Lámina N° 1



Trazado de la incisión superficial

Lámina N° 2



Separados los planos superficiales aparece la hoja musculoaponeurótica de los elevadores que se secciona siguiendo la línea de puntos.

curvas que se introducen cerradas para irse abriendo lentamente y con cuidado, conseguimos aislar la vagina en una extensión un poco mayor, por lo que se pudiera retraer al vaciarse, que la necesaria para llevarla por deslizamiento hasta la superficie cutánea. Terminado este tiempo tomamos con dos pinzas de Allis un pliegue en el extremo de la vagina que al abrir con una incisión vertical deja salir con cierta presión una gran cantidad, aproximadamente 1,250 centímetros cúbicos, de un líquido sumamente espeso, de color café obscuro y casi sin olor. Observando que no termina un pequeño escurrimiento después de aproximadamente diez minutos de espera, introducimos gasa en la cavidad vaginal para impedir que el líquido nos quite visibilidad en el campo operatorio dificultándonos practicar la sutura de la vagina a la herida cutánea: sutura que se hace poniendo un punto en el ángulo superior de la herida y otro en el inferior, luego dos laterales para terminar con cuatro puntos más intercalados entre estos, que son suficientes para lograr un correcto afrontamiento. Como al retirar la gasa sigue el escurrimiento de cierta consideración, dejamos un tubo de avenamiento que entra con mucha holgura en el orificio vaginal formado.

El post-operatorio de la enfermita ha sido completamente feliz y por necesidad urgente de sus familiares de regresar a su lugar de origen, ya que no viven en nuestra localidad, es dada de alta a los ocho días completamente cicatrizada, persistiendo tan sólo un punto cerca de la extremidad inferior del orificio vaginal donde existe una separación como de

dos milímetros entre la pared vaginal y la piel. Para esta fecha es posible la introducción de un dedo con toda facilidad a la vagina y sin ocasionar ninguna molestia a la paciente, lo que nos autoriza a suponer que la función sexual sea perfectamente posible.

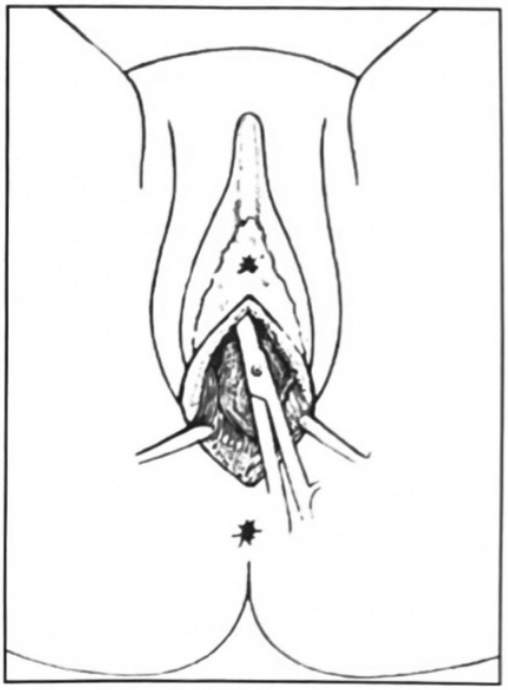
Porteriormente a la intervención hemos recogido los siguientes datos complementarios de la historia clínica suscinta del caso.

Guadalupe Zúñiga, de trece años de edad, escolar, originaria de Cerritos, S. L. P.

Los antecedentes tanto hereditarios como familiares y así los personales, carecen de importancia.

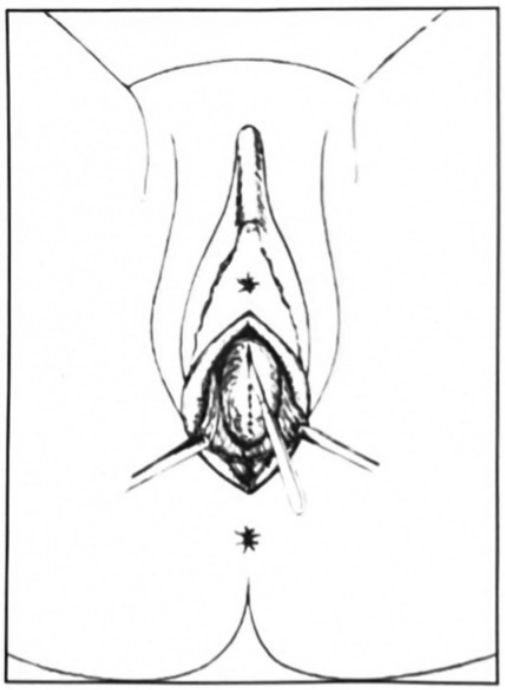
El principio de su padecimiento data de aproximadamente tres meses, habiéndose iniciado con dolor en la parte baja del vientre, principalmente hacia el hipogastrio y ambas fosas ilíacas, así como en la región lumbar. Tanto la primera vez que apareció, como en dos ocasiones más este dolor fue violento, intenso y con carácter espasmódico, en forma de crisis que duran varias horas y que persisten por tres o cuatro días. Al quitarse la crisis el dolor no desaparece completamente sino que perdura en forma de adolorimiento o sensación molesta hacia el vientre bajo, sensación que se hace más notable con el ejercicio, lo que impide a la niña correr o realizar los juegos propios de su edad. Aproximadamente un mes más tarde aparece nuevamente la crisis dolorosa en igual forma y con la misma duración que la primera vez, sólo que ahora el adolorimiento que queda es más marcado, lo que le obliga a recurrir al médico: habiendo sido tratada a base de antiespasmódicos y hasta como reumática debido al dolor bien manifiesto en la región

Lámina N° 3



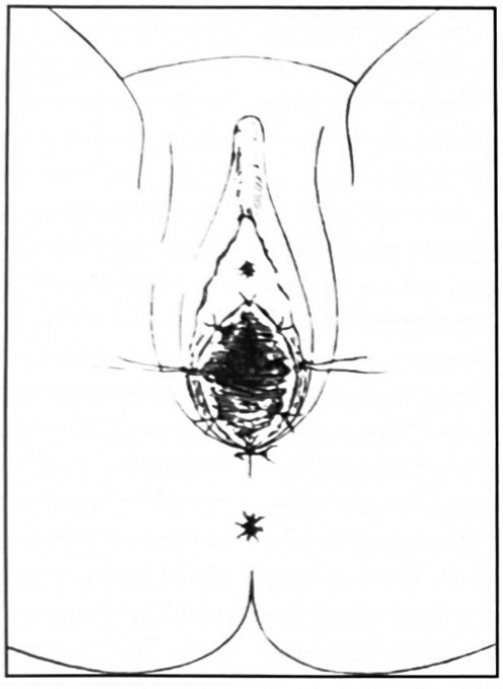
Separado el plano muscular y más profundamente aparece el extremo ciego de la vagina que se despega por disección cuidadosa.

Lámina N° 4



Despegada en suficiente extensión la vagina se seccionó sobre la línea de puntos saliendo entonces el líquido menstrual detenido.

Lámina N° 5



Sutura de la vagina ya vacía y que se ha deslizado al plano superficial.

lumbar, sin que se le proporcionara ningún alivio a sus dolores con estos tratamientos. Por fin y tras un período más o menos de igual duración que el anterior, en que se mantiene en este estado de mal, aparece la última crisis en la cual hemos visto a la enferma y cuyo cuadro sintomatológico expusimos ya.

La exploración física funcional completa de la paciente no proporcionó ningún dato de anormalidad del que se deba hacer mención.

Muchas son las consideraciones que podríamos hacer en relación con el caso que motiva esta comunicación y referentes a diversos aspectos que ofrece el estudio de esta malformación congénita, entendiendo por malformación no sólo el vicio o anormalidad en el desarrollo, sino la detención del mismo. Sin embargo, sólo me referiré a las que a mi modo de ver revistan mayor interés ya sea en lo que respecta a la embriogenia de los órganos genitales o bien desde el punto de vista práctico.

■ COMENTARIO

CONSIDERACIONES RELATIVAS A LA EMBRIOLOGíA DE LA VAGINA.-Ya casi es unánime el parecer de los embriologistas acerca del doble origen embriogénico de la vagina. Según este modo de pensar, la vagina se origina en su parte alta, de la porción caudal de los conductos de Müller que reunidos constituyen el canal utero-vaginal y consecutivamente a la formación de las trompas de Falopio y del útero. La parte baja o por mejor decir externa de la misma, se forma a expensas del seno uro-genital y por medio de los bulbos seno-vaginales, excrecencias hechas en la pared posterior del propio seno uro-genital, en el sitio en que hubo el tubérculo de Müller; los bulbos seno-vaginales reunidos forman un cordón sólido que se va a fusionar con el extremo caudal del canal útero-vaginal, y posteriormente por degeneración de las células centrales de este cordón epitelial aparece la cavidad de la vagina. El himen se forma en el sitio de origen de los bulbos seno-vaginales y a expensas también del seno uro-genital.

Este criterio de la dualidad de origen de la vagina se ha confirmado con los estudios hechos, de embriones a distintas edades y de los casos clínicos con anomalías congénitas, como es el que ahora nos ocupa, ya que se encuentra en él un desarrollo normal de las trompas, útero y parte alta de la vagina, órganos que provienen del canal útero-vaginal. Los genitales externos también son normales, existe el himen, sólo falta la porción inferior de la vagina debido a una detención en el desarrollo de los bulbos seno-vaginales, muy probablemente a la falta de fusión de las células centrales del cordón epitelial que forman con su unión.

CONSIDERACIONES RELATIVAS AL DIAGNOSTICO. Pocos capítulos hay en la Patología Ginecológica tan insuficientemente tratados como el referente a la atresia de la vagina, y menos aún son los padecimientos cuya sintomatología sea tan ambigua y tan variada a la vez como la que se le asigna a esta entidad. Comúnmente se describen dos tipos en la atresia vaginal: el tipo interno, también llamado Ginatresia porque ordinariamente

va unida a la ausencia de la parte interna de la vagina la falta del útero, o cuando más esta existe en forma rudimentaria y por lo tanto sin función menstrual, y el tipo externo ya sea por imperforación del himen, o por ausencia de la porción externa de la vagina; correspondiendo los cuadros sintomáticos descritos casi exclusivamente a la primera variedad de tipo externo. Debido a la circunstancia de haber un completo desarrollo de los órganos genitales internos, la función menstrual se realiza normalmente y no pudiendo fluir al exterior la sangre se va acumulando en estos órganos; primero en la vagina, luego en ésta y en el útero llegando por fin hasta la trompa de Falopio, siendo la distensión ocasionada por este líquido en dichas cavidades la productora de la sintomatología.

En la edad de la pubertad, que es la época en que se inicia la menstruación, aparecen las primeras manifestaciones del padecimiento en forma de sensaciones dolorosas o de simple molestia en el bajo vientre; después se presentan crisis dolorosas que se repiten periódicamente y que corresponden a cada menstruación, que aumenta el caudal del líquido y por consiguiente la distensión; con localización del dolor principalmente en el hipogastrio, fosas ilíacas y hacia la región lumbar. El adolorimiento constante que queda entre la crisis se hace cada vez más molesto e insoportable. Ya para entonces y esto se refiere exclusivamente a la imperforación del himen, existe molestia bien marcada o tensión dolorosa en el periné y la vulva, siendo posible observar una pequeña tumoración que sobresale a los pequeños y grandes labios, y la que puede notar hasta la misma enferma. La exploración del vientre hecha fuera de la crisis permite reconocer también una tumoración mediana de altura variable, móvil, renitente y marcadamente dolorosa.

En la posesión del cuadro sintomático el diagnóstico es obligado y fácil pero esto no es lo frecuente, y así hay ocasiones en que la sintomatología es nula, como en el caso observado por los doctores Mojoli y Sarroca que aparece descrito en la Revista "Archivos Uruguayos de Medicina, Cirugía y Especialidades" de Noviembre de 1942, de una mujer de 16 años que consulta por amenorrea exclusivamente, teniendo un gran hematocolpos, cinco litros, con prominencia notable del himen imperforado y sin que le hubiera ocasionado molestias. Otras veces la sintomatología es aparatosa y violenta máxime si se observa a la enferma en una crisis; el dolor en el vientre es intenso, existe defensa muscular, aparecen vómitos y hasta el pulso puede modificarse. Hay en resumen un cuadro de vientre agudo que sugiere la necesidad de una laparatomía. Cuando de imperforación de himen se trate es posible que haya dolor o molestia en el periné y en la vulva que obligue a la enferma a manifestarlo y la exploración de estas regiones complete el diagnóstico antes de ser aclarado por una intervención innecesaria. En el caso de atresia externa de la vagina, y dicho sea esto no en atenuante al error diagnóstico cometido en nuestro caso, sino tratando de evitar otros muy posible, las molestias en el periné no existen puesto que el fondo distendido de la vagina está lo suficientemente profundo para no ocasionarlas, y faltando estos síntomas que proporcionan gran orientación, el diagnóstico es menos posible y será la laparatomía la que en muchos casos nos haga reconocer el padecimiento. Dichas las cosas, hay margen a suponer y seguramente con razón, que el diagnóstico exacto es posible, que un interrogatorio muy completo y bien dirigido puede hacerlo sospechar; que una exploración del vientre mejor realizada y más cuidadosa, a pesar de la defensa muscular y el dolor, hará posible percibir la tumoración en el antro, la que una vez encontrada indicaría el tacto rectal, exploración esta que haría seguramente el diagnóstico. Todo esto es muy posiblemente cierto, sin embargo, a nosotros nos parece que las circunstancias todas que han rodeado nuestro caso explican suficientemente las condiciones y forma en que lo hemos reconocido y tratado. Creemos no obstante necesario recalcar que el tacto rectal es una exploración indispensable para llegar al diagnóstico del padecimiento que nos ocupa. Por lo que siempre que se esté en presencia de un caso de vientre agudo en jovencitas en edad de la pubertad, se debe practicar el tacto rectal con lo que se podrán evitar errores que pudieran en algunas ocasiones ser de resultados deplorables.

CONSIDERACIONES EN CUANTO AL TRATAMIENTO. El tratamiento de la atresia externa de la vagina en cualquiera de sus dos variedades es fácil en lo que toca a resolver la parte más urgente del problema que origina: dar salida al líquido menstrual acumulado en la cavidad de los órganos genitales internos. Este se reduce a

practicar una simple debridación, muy sencilla cuando de imperforación de himen se trate, un poco menos pero siempre fácil cuando falta parte de la vagina y que hay que buscar el fondo de la cavidad dilatada más profundamente. Sin embargo, esto solo no resuelve el problema integralmente, y lo más difícil consiste en lograr que quede definitivamente permeable la comunicación y sobre todo en condiciones que permitan a la paciente realizar su función sexual normal y hasta que sea posible el parto por esa vía si llegare la ocasión.

En el caso más sencillo, la imperforación himeneal, sabido es que en ocasiones es tan gruesa esta membrana que incindida simplemente hay gran tendencia que cicatricen nuevamente los bordes, o en el mejor de los casos queda solamente un orificio tan pequeño, tan duro e inextensible que no permite ni la introducción de un dedo con miras de exploración. Por todas estas circunstancias pensamos que siempre se deberá hacer no la simple sección ya sea lineal o crucial del himen, sino resecarlo en su totalidad con lo que será más fácil lograr un resultado funcional en el futuro, más satisfactorio.

Cuando hay verdadera atresia de la vagina, es decir, cuando falta la porción externa, entonces más se debe pensar en las condiciones que debe llenar el tratamiento completo de esta anomalía y que ya hemos asentado. Con la técnica quirúrgica que hemos empleado en nuestro caso y que ya dejamos descrita antes, creo bien se satisfacen todos los requisitos. En efecto, gracias al empleo de la parte superior de la vagina grandemente aumentada de tamaño, lo que suministra suficiente paño para formar la porción ausente, logramos un conducto vaginal totalmente normal ya que está formado de tejidos precisamente vaginales; el orificio queda suficientemente amplio para permitir un correcto funcionamiento sexual, y hasta nos atrevemos a suponer la posibilidad de un parto por las vías naturales.

La ejecución de la técnica no ofrece grandes dificultades; se hace la incisión del periné tan grande como sea necesaria para facilitar el reconocimiento de los siguientes planos y la ejecución de los tiempos profundos, cuidando solo por arriba la uretra y por abajo el esfínter del ano. Reconocido el plano músculo-aponeurótico formado por los elevadores, si están reunidos en la línea media como en nuestro caso, se separa todo lo suficiente para alojar el conducto vaginal; después de esto se llega al extremo ciego de la vagina superior e interna, procediendo al despegamiento de ella, tiempo éste el más dificultoso pero que una disección metódica y cuidadosa logra hacer; abierta y vaciada la cavidad vaginal solo queda llevar por deslizamiento la vagina despegada hasta la herida cutánea y suturar a este el extremo abierto de la vagina.

Y para concluir, réstame tan solo agradecer la atención que me habeis dispensado al escucharme, esperando que el poco interés y lo modesto del trabajo que os he traído, sea suplido con vuestra benevolencia al juzgarlo. ■