

Recurrencia de la lesión intraepitelial escamosa de alto grado posterior a histerectomía

■*Dr. Pedro Coronel-Brizio; **Dr. Jorge Olivares Nowak; **Dr. Fernando Palafox Sánchez

■ RESUMEN

Durante muchos años se ha utilizado la histerectomía total abdominal como tratamiento definitivo de la lesión intraepitelial escamosa del cuello uterino (LIE) de alto grado, debido a que se asocia con el índice más alto de curación, desarrollando recidivas que van de 1% a 15% de las pacientes, como lesiones neoplásicas en el manguito vaginal o islotes. El objetivo del presente estudio es evaluar la histerectomía total abdominal extrafascial como un método terapéutico eficaz y definitivo para la lesión intraepitelial escamosa de alto riesgo por seguimiento colposcópico anual. Material y método. En el Servicio de Ginecología del Centro Estatal de Cancerología (CECAN) "Dr. Miguel Dorantes Mesa" de la Secretaría de Salud de Xalapa, Veracruz, se realizó un estudio retrospectivo, de 41 pacientes operadas de histerectomía por LIE de alto grado con seguimiento mínimo de tres años, con el resultado de 7.3% de recurrencia en el manguito vaginal con las siguientes conclusiones: La histerectomía extrafascial como tratamiento definitivo de la LIE del cuello uterino disminuye su eficacia en la medida que se incrementa el grado de lesión; la evaluación colposcópica preoperatoria es de invaluable ayuda para valorar la extensión de la enferme-

dad y descartar lesiones similares en la vagina y vulva. Estas pacientes requieren seguimiento citológico anual de cinco años.

Palabras clave: Lesión intraepitelial escamosa, histerectomía extrafascial, colposcopia, colposcopia.

(Coronel B., P. y col: *Recurrencia de la lesión intraepitelial escamosa de alto grado posterior a histerectomía. Ginec Obst Mex 1999; 67: 415*)

■ SUMMARY

The abdominal hysterectomy has been used during several years as a definitive treatment for the high grade squamous intraepithelial lesion of the cervix, because it is associated with a high index cure, with 1% to 15% of relapses as neoplastic lesions in the vaginal stump or isolated lesions. The object of this study is to evaluate the extrafascial abdominal hysterectomy as an effective and definitive therapeutic method for the high grade squamous intraepithelial lesion, with an annual colposcopic follow up. Material and methods. In the Gynecology Service from the Veracruz State Cancerology Center "Dr. Miguel Dorantes Mesa", of the Secretary of Health in Xalapa Veracruz, a retrospective, study was performed from 41 cases of

hysterectomy for high grade squamous intraepithelial lesion, with a three year follow up, with the result of 7.3% of recurrence in the vagina stump. Conclusions: The extrafascial hysterectomy as a definitive treatment for the cervical high grade squamous intraepithelial lesion decreases its efficacy while the stage of the lesion increases; the preoperative colposcopic evaluation helpful to determine the illness extension and discard similar lesions on vagina and vulva; five year follow up with annual cytology is mandatory.

Key words: Wquamous intraepithelial lesion, extrafascial hysterectomy, colposcology, colposcopy.

(Coronel B., P. y col: *Recurrence of squamous intraepithelial lesion of high degree ulterior to hysterectomy. Ginec Obst Mex 1999; 67: 415*)

Durante muchos años se ha utilizado la histerectomía total abdominal como tratamiento definitivo de la lesión intraepitelial escamosa del cuello uterino (LIE) de alto grado, debido a que se asocia con el más alto índice de curación, desarrollando recidivas que van de 1% a 15% de las pacientes, como lesiones neoplásicas en el manguito vaginal o

islotes aislados.^{1,2} La gran mayoría de las neoplasias intraepiteliales vaginales (NIVA) son consecuencia del tratamiento de las LIE de alto grado del cuello uterino.^{3,5}

Por lo tanto, a menudo utilizamos como método de tratamiento la histerectomía en aquellas pacientes con LIE de alto grado con paridad satisfecha y que no están concientizadas sobre la importancia de un seguimiento regular, tal como sucede con mujeres que habitan en lugares marginados.⁶

Algunos autores proponen para evitar o disminuir la recurrencia vaginal de la LIE una exploración colposcópica completa tanto del cuello uterino como de los fondos de sacos vaginales,⁷ ya que como se sabe la multicentricidad de las lesiones pasan desapercibidas en una mayoría de casos. Sin embargo estudios posteriores demostraron que aproximadamente el 18% de pacientes tratadas por LIE de alta gradación desarrollaron una segunda lesión maligna o premaligna en cualquier otro sitio del cuerpo y que 50% de estos cánceres secundarios se hallaban en el tracto genital.^{8,9}

La pregunta importante sería: ¿qué pacientes tendrían mayor posibilidad de recurrencia? Los estudios anatomopatológicos que informan LIE de alto grado con penetración glandular endocervical e infección por virus del papiloma humano tienen una alta posibilidad de volverse a presentar en el manguito vaginal, en un promedio que va de 24 a 36 meses posteriores a la intervención quirúrgica y no depende de la cantidad de vagina extirpada en la histerectomía extrafascial, ya que la longitud menor de un centímetro y mayor de tres centímetros del manguito extraído no modificaba el índice de recidiva.¹⁰

En trabajos efectuados en medios y población similares, resulta más frecuente la recurrencia de la LIE en la conización terapéutica, con porcentajes de recidivas elevados, a las de la histerectomía y en períodos similares de latencia para presentarse.^{11,12}

Por lo anterior, se debe recalcar a la mujer histerectomizada por LIE del cervix, que tiene riesgo de recurrencia o de desarrollar otra neoplasia primaria, y por lo tanto debe tener un seguimiento estrecho durante un período no menor a cinco años.

Objetivos: Evaluar la histerectomía total abdominal extrafascial como un método terapéutico eficaz y definitivo para la lesión intraepitelial escamosa de alto riesgo (displasia moderada, severa y carcinoma *in vitro*) por seguimiento colposcópico anual.

MATERIAL Y MÉTODO

En el servicio de Ginecología del Centro Estatal de Cancerología (CECAN) "Dr. Miguel Dorantes Mesa" de la Secretaría de Salud de Xalapa, Veracruz, se realizó un estudio retrospectivo de 76 pacientes operadas de histerectomía extrafascial por diagnóstico de LIE de alto grado, en el período comprendido del primero de enero de 1990 al 31 de diciembre de 1992. De estas pacientes operadas solo 41

expedientes cumplieron los criterios de inclusión como son: edad, indicación operatoria, antecedentes gineco-obstétricos, reporte del diagnóstico anatomopatológico de la pieza quirúrgica, en donde conste bordes libres de la LIE. Seguimiento colposcópico anual mínimo de tres años y biopsia dirigida por colposcopia confirmatoria de la recurrencia vaginal. Debe mencionarse que el presente estudio es producto del seguimiento de las pacientes de un trabajo previo publicado por los autores.⁵

Para determinar la correlación entre la recurrencia de la LIE y las variables de interés como son: displasia moderada, displasia moderada más infección por virus del papiloma humano (IVPH), displasia severa, displasia severa e IVPH, Carcinoma (Ca) *in situ* y Ca *in situ* e IVPH, Ca *in situ* y penetración glandular, se utilizaron métodos estadísticos de regresión logística; estas variables, según se requirió en cada caso, se consideran como categóricas y continuas.¹³

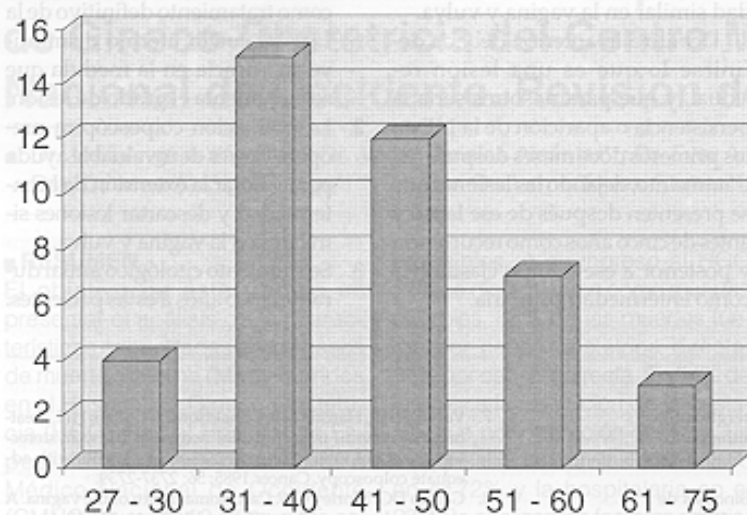
Las 41 pacientes fueron clasificadas de la siguiente manera: (A) Ca *in situ* siete casos; (B) Ca *in situ* y penetración glandular cuatro; (C) Ca *in situ* e IVPH cinco casos; (D) Displasia severa 10 casos; (E) Displasia moderada e IVPH seis casos y (F) Displasia moderada nueve casos (tabla I).

Tabla I

Clasificación histopatológica y número de casos

Grupos	Histología	Número casos
A	CaCu <i>in situ</i>	7
B	Ca <i>in situ</i> + Penetración Glandular	4
C	Ca <i>in situ</i> + IVPH	5
D	Displasia Severa	10
E	Displasia Moderada + IVPH	6
F	Displasia Moderada	9
	Total de casos	41

Figura 1



Edad de las pacientes

■ RESULTADOS

Datos Generales. Las pacientes se encuentran en el rango de 27 a 75 años de edad con un promedio de 46.5 años y una moda de 33 años, encontrándose el mayor número de ellas entre los 31 y 40 años con 15 pacientes (figura 1). El promedio de inicio de vida sexual es de 16.9 años, con 93.7% de pacientes que la iniciaron antes de los 20 años de edad y de 5.2 gestaciones. El promedio de controles citológicos fue de 3.6 con rango entre dos y seis controles.

De las 41 pacientes con seguimiento mínimo de tres años, sólo en tres casos recurrió la lesión en el manguito vaginal; ésta se diagnosticó por estudio colposcópico y se corroboró mediante biopsia dirigida por colposcopia teniendo especial atención a la presencia de otras lesiones en el tracto genital inferior, la cual no se detectó. Las recurrencias se presentaron en los tres casos en el segundo control citológico, (tabla II). El análisis es-

tadístico demuestra una relación significativa ($p=0.003$) entre la recurrencia vaginal y el diagnóstico de la pieza quirúrgica de CaCu *in situ*, independientemente de la IVPH y la penetración glandular. Todas las pacientes fueron tratadas mediante la aplicación en la cúpula vaginal de crema al 5% de 5 Fluoracilo, una vez al día, durante 14 días.

Hacemos notar que en dos pacientes, de 66 y 75 años obtuvimos al tercer año de seguimiento, un diagnóstico citológico de displasia

moderada y CaCu *in situ* lo cual no fue corroborado por la biopsia dirigida, representando gran dificultad el diagnóstico citológico debido a la atrofia del epitelio vaginal y cambios inflamatorios que conducen a una mayor incidencia de extendidos colposcópico falsos positivos.

■ COMENTARIO

Cualquier tipo de tratamiento de la lesión intraepitelial escamosa del cuello uterino tiene un margen de error, que varía después del tratamiento del carcinoma *in situ* mediante histerectomía de 1 a 3%. En el presente estudio fue de 7.3%, alto porcentaje que se pudo haberse reducido realizando, previo a la histerectomía, un examen colposcópico, no sólo del cuello uterino sino también de la vagina para determinar la extensión de la lesión. En el presente trabajo, el estudio anatómopatológico de los casos presentados informaron márgenes libres de neoplasia en la pieza quirúrgica y durante el primer control se informaron negativos, por lo que las clasificamos como recurrencias, nuestros resultados son semejantes a los informados por otros autores, referentes al seguimiento de la LIE, diagnosticada en cono biopsia,¹¹ con edad de las pacientes de 38, 46 y 47 años, con diagnóstico de piezas quirúrgicas de CaCu *in situ*

Tabla II

Características de los casos positivos

Edad	Diagnóstico de la pieza quirúrgica	Meses de seguimiento	Diagnóstico de la recurrencia
38	Ca <i>in situ</i> + Penetración glandular	24	Ca <i>in situ</i>
46	Ca <i>in situ</i> + Penetración glandular	24	Disp. Mod + IVPH
47	Ca <i>in situ</i> + IVPH	24	Disp. Mod. + IVPH

con penetración glandular en las dos primeras y de CaCu *in situ* más IVPH en la tercera. La biopsia vaginal guiada por colposcopia demostró en el primer caso Ca *in situ* y en el segundo y tercero de displasia moderada e IVPH.

Por otro lado, existe la controversia acerca de si los islotes aislados de CaCu *in situ* en vagina son producto de una enfermedad recidivante o una nueva lesión primaria, pues hay evidencia que mujeres con LIE

de alto grado tienen mayor posibilidad de desarrollar una enfermedad similar en la vagina y vulva.

Debido a lo anterior, debería definirse lo que es una lesión residual, y que para nosotros sería la persistencia o aparición de la LIE en los primeros doce meses después del tratamiento, dejando las lesiones que se presenten después de ese lapso y antes de cinco años como recurrencia y posterior a ese tiempo clasificarla como enfermedad primaria.

■ CONCLUSIÓN

1. La histerectomía extrafascial como tratamiento definitivo de la LIE del cuello uterino disminuye su eficacia en la medida que se incrementa el grado de lesión.
2. La evaluación colposcópica preoperatoria es de invaluable ayuda para valorar la extensión de la enfermedad y descartar lesiones similares en la vagina y vulva.
3. Seguimiento citológico anual durante cinco años a estas pacientes.

■ Referencias

1. Hoffman MS, Roberts WS, LaPolla JP, Sterghos SJ, Cavanagh D. Neoplasia in vaginal cuff epithelial inclusion cysts after hysterectomy. *J Reprod Med* 1989; 34: 412-414.
2. Dexeus TS, Grases GP, Fábregas HF, y col. Sinopsis de oncología ginecológica. España: Masson, S.A., 1996.
3. Boronow RC. Current concepts: Cervical intraepithelial neoplasia. In: Rutledge F, Wharton JT, Boronow RC. *Gynecologic oncology*. New York: John Wiley and Sons. 1976.
4. Copeland JL, Jarrel FJ, McGregor AJ. *Ginecología*. Argentina: Panamericana, 1994.
5. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Botsis D, y col. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) following hysterectomy in patients treated for carcinoma in situ of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18: 188-91.
6. Coronel BP, Palafox SF, Perez CR. La histerectomía abdominal en el Hospital de Especialidades "Dr. Miguel Dorantes Mesa": Informe de 140 casos. *Ginec Obst Mex* 1994; 62: 296-9.
7. Va Negell JR, Hanson MB, Donaldson ES, Gallion HH. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia III by hysterectomy without intervening conization in patients with adequate colposcopy. *Cancer* 1985; 56: 2737-2739.
8. Gallup DG, Morley GW. Carcinoma in situ of the vagina. A study and review. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 334-40.
9. Lee RA, Symmonds RE. Recurrent carcinoma in situ of the vagina in patients previously treated for in situ carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 61-4.
10. Thomson DJ, Rock AJ. *The Linde, Ginecología quirúrgica*. 7ª ed. Argentina: Panamericana, 1993.
11. Coronel BP, Palafox SF, Olivares NJ. Tratamiento y seguimiento de las enfermedades premalignas del cervix mediante conización. *Revista Médica de Aguascalientes* 1998; 5: 114-6.
12. Barraso R. In situ cancer of the cervix and papillomavirus. Study of cases of conization. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1995; 80: 1-5.
13. Dobson AJ (ed): An introduction to generalized linear models. Chapman and Hall, 1990.

Mortalidad materna en el Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente. Revisión de 12 años

■ Dr. José Angulo-Vázquez*; Dr. Javier Ornelas Alcántar*; Dr. Ever A. Rodríguez Arias***; Dra. Carmen A. Iñigo Riesgo****; Dr. Luis Guillermo Torres Gómez*****

■ RESUMEN

El objetivo de este trabajo es presentar el análisis de las características encontradas en los casos de muerte materna (MM) ocurridos en el Hospital de Gineco-Obstetricia (HGO) y en el Hospital de Especialidades (HE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) durante 12 años, para así tener un panorama más amplio y encaminar esfuerzos con el fin de reducir la mortalidad materna. Se revisaron los expedientes e informes del comité de muerte materna de 151 mujeres que ingresaron y fallecieron en el HGO y HE—CMNO del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México, del 1º de enero de 1985 al 31 de diciembre de 1996. Durante el periodo revisado la tasa de muerte materna fue de 64 x 100,000 nacimientos vivos. La causa más frecuente de mortalidad materna correspondió a toxemia gravídica, seguida por hemorragia obstétrica, embolia pulmonar obstétrica, infección y complicaciones anestésicas, con tasas x 100,000 nacidos vivos de 16, 15, 10, 8 y 4 respectivamente. El 73% fueron muertes previsibles y 23% no

previsibles. A su ingreso al HGO 37% se dictaminaron como muertes evitables, 66% de las muertes fueron por causa obstétrica directa, 34% por causa indirecta. En 54% de los casos la resolución de la gestación fue por operación cesárea. La responsabilidad profesional existió en el 72% y la hospitalaria en el 23%. Se analizan los factores relacionados y proponen estrategias para disminuir la muerte materna.

(Angulo V. J. y col: *Mortalidad materna en el Hospital de Gineco-obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente. Revisión de 12 años. Ginec Obst Mex 1999; 67: 419*)

■ SUMMARY

The aim of this study is to present the analysis of the leading causes of mortality found in all the cases of maternal death at the Hospital de Ginecobstetricia (HGO) and Hospital de Especialidades (HE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), during a period of 12 years, to achieve a wider view and to find a solution to reduce maternal mortality (MM). We reviewed files and re-

ports of the maternal mortality committee of 151 women who were hospitalized and died at the HGO and HE del CMNO in Guadalajara, Jalisco, México, between January first, 1985 and December 31, 1996. During this period the maternal death ratio was 64 per 100,000 live births. The main cause of maternal death was toxemia 25%, follow by hemorrhage 23%, pulmonary thromboembolism 16%, infection 13%, and anesthetic complications 6%. 73% were foreseen deaths and 23% were unforeseen deaths. At the patients arrival to the hospital 37% were avoidable deaths. 66% were direct obstetric deaths and 34% were avoidable deaths. 66% were direct obstetric deaths and 34% were indirects. In 50% of the cases the end of pregnancy was done by cesarean section. The professional responsibility existed in the 72% and the hospitalary in the 23%. We made an analysis related factors and we propose strategies to diminish the maternal mortality.

(Angulo V. J. y col: *Maternal mortality at the Gynec Obst Hospital, western National Medical Center. 12 years review. Ginec Obst Mex 1999; 67: 419*)

Instituto Mexicano del Seguro Social Hospital de Gineco-Obstetricia Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara, Jalisco.

*Médico Internista del Hospital de Gineco-Obstetricia (Hgo). Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO).

**Coordinador Regional de Planificación Familiar y Salud Reproductiva.

***Director Médico. Hgo - CMNO

****Médico Cardiólogo. Hgo - CMNO.

*****Médico Gineco-Obstetra. Hgo - CMNO.

Los comités de muerte materna (MM) a nivel internacional han probado ser instrumentos adecuados para disminuir la mortalidad materna. El 1° de junio del año de 1971, en lo que fue el Hospital de Gineco-Obstetricia número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se formó el primer comité específicamente para el estudio sistemático de la muerte materna intrahospitalaria en nuestro país.^{1,2}

En el año de 1983, la Subdirección General Médica del IMSS decide la reorganización y operación de los comités de estudio de la mortalidad materna en todos los hospitales con atención obstétrica de dicho Instituto,³ pero fue hasta 1984 que se inició el registro y dictamen de los casos de muerte materna ocurridos en las unidades hospitalarias.

El Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente (HGO-CMNO) no podía estar ajeno a este esfuerzo, si bien antes del año de 1983 las defunciones que ocurrían en el mismo eran analizadas y los dictámenes se canalizaba hacia las instancias correspondientes no lográndose avanzar en forma substancial dado el desentendimiento existente en el personal médico en lo referente a los objetivos del comité, esto tenía como consecuencia la no integración de los datos en forma completa y adecuada.

A través de los siguientes años, el comité se consolidó al funcionar dentro de una normatividad institucional, siendo posible contar con información altamente confiable permitiendo un análisis más cierto sobre la MM hospitalaria.⁴ Así mismo, de manera constante los comités ha sido apoyo en la toma de decisiones de las autoridades del

IMSS por los que se considera que el compromiso adquirido por la Institución de disminuir 50% la tasa de muerte materna para el año 2000 en relación con la cifra registrada al término de 1994 se logrará.⁵

El objetivo del presente trabajo, es presentar el análisis de las principales características que tuvieron los casos de muerte materna ocurridos en el HGO y en el Hospital de Especialidades (HE) del CMNO durante un lapso de 12 años, lo que nos permitirá conocer nuestra realidad para reflexionar sobre el esfuerzo y compromiso que debemos adquirir como equipo de salud, con el fin de reducir sustantivamente la MM, contribuyendo así en la adquisición de un mayor grado de desarrollo de una sociedad que resiente fuertemente el fenómeno más negativo de la obstetricia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron revisados los expedientes e informes del comité de muerte materna de 151 mujeres que ingresaron y fallecieron en los Hospitales de Gineco-Obstetricia y de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México, del 1° de enero de 1985 al 31 de diciembre de 1996.

Los datos analizados fueron los siguientes: edad, número de gestaciones, número de atenciones prenatales, causas de las MM, origen obstétrico de las mismas, previsibilidad así como responsabilidad profesional, hospitalaria y de la paciente. La vía de resolución del embarazo, el servicio hospitalario en donde ocurrió y los estudios postmortem también fueron revisados.

Para el presente trabajo utilizamos las siguientes definiciones:

Muerte materna: es la defunción de una mujer mientras está embarazada o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, independientemente de la duración y el sitio del embarazo, debida a cualquier causa relacionada con o agravada por el embarazo mismo o su atención, pero no por causas accidentales o incidentales.⁶

Muerte obstétrica directa: es la que resulta de complicaciones obstétricas del embarazo, parto o puerperio, de intervenciones, omisiones, tratamiento incorrecto o de una cadena de acontecimientos originada en cualquiera de las circunstancias mencionadas.^{4,6}

Muerte obstétrica indirecta: es la que resulta de una enfermedad existente desde antes del embarazo o de una enfermedad que evoluciona durante el mismo, no debidas a causas obstétricas directas pero si agravadas por los efectos fisiológicos del embarazo.^{4,6}

Muerte no obstétrica: es la que resulta de causas accidentales o incidentales no relacionadas con el embarazo o con su manejo.^{4,7}

Muerte previsible: es la que ocurrió por un tratamiento deficiente en la unidad obstétrica u otros servicios antes de su admisión o por condiciones adversas a la comunidad tales como: transporte inadecuado, desconfianza en los servicios, omisión de la paciente en buscar consejo o recomendaciones terapéuticas y otras condiciones similares.^{4,7}

Muerte no previsible: incluye todos los casos en que no pudo alterarse la historia natural de la enfermedad, a pesar de haberse llevado a cabo las acciones correctas y oportunas.⁷

Muerte materna evitable con responsabilidad de la paciente: es

Tabla I

Nacidos vivos y número de muertes analizadas

Sexenio	*NV	*n	^t
1985-1990	113,920	81	71
1991-1996	121,862	70	57
Total	235,782	151	64

*NV: nacidos vivos. *n: número de casos. ^t: tasa por 100,000 NV

la MM que se hubiera evitado de haber acudido la mujer en forma oportuna a recibir atención prenatal y cuyo retraso haya sido por causa de la paciente misma o su familia.⁴⁷

Muerte materna evitable con responsabilidad profesional: es la MM que se hubiera evitado sino hubiera ocurrido un error de juicio, de manejo o de técnica, incluyendo fallas para reconocer la complicación o evolución apropiada, precipitaciones o demoras en las intervenciones y problemas al utilizar métodos actualizados.⁷

Muerte materna evitable con responsabilidad hospitalaria: es la MM que se hubiera podido evitar si la mujer hubiera recibido en forma oportuna los servicios que debe prestar el hospital o la institución como: banco de sangre, medicamentos, etc., para el tratamiento adecuado del accidente o de la complicación. También el no contar con personal capacitado en las unidades de atención obstétrica; el carecer de normas para el manejo adecuado o las restricciones al acceso de mujeres embarazadas a los servicios de obstetricia.⁷

Los factores de responsabilidad social no fueron analizados. Control prenatal: cuando la embarazada acudió a consulta tres o más veces.⁴

La tasa de muerte materna se calculó dividiendo el número total de muertes obstétricas entre el nú-

mero de nacidos vivos por 100,000; no se incluyen las muertes maternas no obstétricas de acuerdo a lo convenido por la Organización Mundial de la Salud.⁶

Se considera nacido vivo al nacimiento de un producto vivo que pese 1,000 gramos o más. En ausencia de peso conocido puede tomarse como base una edad calculada del embarazo de 28 semanas o más, a partir del primer día del último periodo menstrual normal.⁸

■ RESULTADOS

Durante el periodo que se informa, en el HGO-CMNO se tuvieron un total de 235,782 nacidos vivos (NV) y 151 defunciones maternas, obteniéndose una tasa de 64 x 100,000 NV (Tabla I). El 61% de las defunciones ocurrieron en madres que tenían como antecedente obstétrico entre uno y tres embarazos y el 27% de cuatro a seis gestas.

Por grupos de edad, en el de 19 años o menos hubo ocho defunciones con una tasa de 44 x 100,000

atenciones obstétricas; en el grupo de 20 a 29 años 83 y tasa de 53; en el grupo de 30 a 39 años 48 como tasa de 77 y en el grupo de 40 o más, 12 con tasa de 252. (Tabla II)

El 66% de los casos habían recibido tres o más consultas de prenatal; 23% recibieron uno o dos y en 11% se ignoró el dato. En 54% de los casos la vía de resolución de la gestación fue por operación cesárea; en 32% se atendió parto; 15 casos que corresponden a 10% la muerte ocurrió estando embarazada la paciente; el resto de los casos (4%), la gestación finalizó en legrado uterino instrumental por aborto o mediante salpingectomía por embarazo ectópico.

El 52% de las defunciones ocurrieron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del HGO, 27% en la UCI del HE del mismo CMNO, 7% durante la intervención quirúrgica en el HGO y los restantes en diversos departamentos de los hospitales mencionados.

Las causas más frecuentes de MM fueron: toxemia gravídica presentándose en 37 casos (25%), el segundo lugar le correspondió a la hemorragia del embarazo, parto y puerperio con 35 casos (23%), la embolia pulmonar obstétrica (EPO) originó 24 defunciones (16%) obteniendo el tercer lugar y la infección con 19 muertes (13%) ocupó el cuarto lugar. Las complicaciones anestésicas fueron la causa de nueve

Tabla II

Mortalidad materna por grupos de edad

Edad	*n	^	t
≤19	8	18,026	44
20 - 29	83	155,604	53
30 - 39	48	61,997	77
≥40	12	4,768	252

*n: número de casos. ^: número de atenciones obstétricas

t: tasa por 100,000 atenciones obstétricas

Tabla III

Causas más frecuentes de muerte materna 1985 - 1996

Diagnóstico	*n	†t	%
Obstétricas directas			
Toxemia gravídica	37	16	25
Hemorragia obstétrica	35	15	23
Infección	19	8	13
Complicaciones anestésicas	9	4	6
Total de directas	100	42	66
Obstétricas indirectas			
Embolia pulmonar obstétrica	24	10	16
Cardiopatías varias	7	3	5
Aneurisma cerebral roto	6	3	4
* HGAE	5	2	3
Otras	9	4	6
Total de indirectas	51	22	34
Total	151	64	100

*n: número de casos. †t: tasa por 100,000 NV. * HGAE: Hígado graso agudo del embarazo

casos (6%), correspondiéndoles el quinto lugar. (Tabla III)

Las tres principales causas de hemorragia fueron atonía uterina 31%, acretismo placentario 26%, y placenta previa 17%. En las pacientes que fallecieron por infección, la deciduitis secundaria a retención de restos placentarios fue la causa más frecuente 58%, seguida de la sepsis abdominal 21% y del aborto séptico 11%.

Al clasificarse la mortalidad se encontró que en 100 casos (66%), la muerte obstétrica fue por causa directa y en 51 (34%) por causa indirecta (Tabla III). Hubo tres muertes no relacionadas (pancreatitis necrótica hemorrágica, hepatitis viral fulminante y neumonía de focos múltiples).

En 73% habían factores para prevenir el fallecimiento en distintos niveles de atención médica; 23% no eran previsible y existió indefinición en el 4%. A su ingreso al HGO 56 muertes (37%) fueron evitables, 92 (61%) no lo eran y hubo duda en tres (2%).

En 108 casos (72%), el factor propiciador de la muerte fue el manejo médico inadecuado o inoportuno extra e intra hospitalario.

En 35 casos (23%), se encontró participación hospitalaria como favorecedora de la defunción y hubo responsabilidad de la paciente en 32 casos (21%) (Tabla IV). Se realizaron 20 necropsias que representaron el 13% (Tabla V).

■ COMENTARIO

En los 12 años analizados por el Comité de muerte materna en el

HGO - CMNO, se ha logrado disminuir ostensiblemente la tasa por 100,000 NV., durante los primeros seis años (1985 - 1990), se informa de 71 y en el segundo sexenio (1991 - 1996) de 57, decremento parecido, al informado por otros autores en nuestro país.^{7,8,17,21} Fueron 151 casos de MM con 235,782 NV. El 76% de las defunciones obstétricas fueron generadas por toxemia gravídica (25%), hemorragia obstétrica (23%), EPO (16%) e infección (13%). Las dos primeras y la cuarta tradicionalmente han sido las causas que predominan en los países en vías de desarrollo.^{7,9,11,13,16,17,19} La EPO es una de las principales causas en las naciones del llamado primer mundo;^{10,12,18,20,25} en México la frecuencia de ésta como causa del total de MM informada va de 2.5 a 10.3%,^{11,15,17,19,21} inferiores al porcentaje hallado en este informe. Es importante señalar que en pacientes con factores de riesgo de trombosis el contar con una historia clínica electrocardiografía, radiodiagnóstico y gabinete de medicina nuclear

Tabla IV

Responsabilidades de las muertes maternas

Periodo	Profesionales		Hospitalaria		De la paciente	
	*n	%	*n	%	*n	%
1985 - 1990	56	69	21	26	15	19
1991 - 1996	52	74	14	20	17	23
Total	108	72	35	23	32	21

*n: número de casos

Tabla V

Muerte materna. Estudios post-mortem

Periodo	*n defunciones	*necropsias	%
1985 - 1988	61	9	15
1989 - 1992	47	7	15
1993 - 1996	43	4	9
Total	151	20	13

*n: número

para gammagrafía pulmonar ventilatoria/perfusoria son de gran utilidad para sospechar fuertemente dicha posibilidad. El 6% de las muertes fueron por causa anestésica, porcentaje superior al informado por otros autores en nuestro país.^{7,17}

En 66% de los eventos se clasificó la muerte como obstétrica directa y 34% indirecta, frecuencias similares a las publicadas en otros estados de la República Mexicana y en países con desarrollo semejante al de nosotros.^{8,16,19,22} Estamos convencidos que las causas directas se vinculan estrechamente con la oportunidad en la atención prenatal y la educación a la embarazada.

Aspectos importantes que valoran la calidad de los servicios obstétricos, son los que se refieren a la previsibilidad y a la responsabilidad dictaminada por el comité de MM; en relación al primero, se encontró que 73 de cada 100 defunciones pudieron haberse evitado quizá por medio de la detección oportuna del riesgo reproductivo y obstétrico, además de una atención prenatal y natal de calidad eligiendo resoluciones correctas para su abatimiento y control. No hay diferencia relevante en el porcentaje encontrado por nosotros y el informado en otros estudios.^{7,17} La previsibilidad debe ser evaluada correctamente con el fin de que la toma de decisiones sea adecuada, no sólo por el médico gineco-obstetra o familiar, sino por todos los que conforman las distintas especialidades médicas, siendo la cartilla nacional de salud de la mujer un instrumento importante para lograr este objetivo.

El porcentaje de previsibilidad se modifica cuando la paciente ingresa al HGO-CMNO, encontramos disminución de 36 puntos

porcentuales, lo que traduce en ocasiones una capacidad resolutoria inadecuada en otros niveles de atención, originando que los envíos se efectúen bajo condiciones en las que es más difícil poder brindar una atención que modifique los resultados.

La responsabilidad profesional estuvo presente en el 72% de los casos, resultado poco satisfactorio que aunque no se debe siempre a negligencia o incompetencia,¹² si puede ser un detonante que favorezca la reflexión acerca de los objetivos en nuestra misión. No debemos soslayar esta alta frecuencia que ya ha sido informada en forma semejante,^{7,11} por el contrario tendrá que ser motivo del cambio de conductas negativas entre las que destaca la actitud.

La responsabilidad hospitalaria disminuyó seis puntos porcentuales del primero al segundo sexenio, decremento que manifiesta la utilización razonada de los recursos de que dispone el hospital por sus trabajadores.

El 21 de cada 100 casos se dictaminó responsabilidad por parte de la paciente al no obedecer una disposición médica o acudir tardíamente a los servicios de salud. Debemos introducir un nuevo parámetro de responsabilidad desde el punto de vista social, que disminuirá los porcentajes de una responsabilidad "pura" de la paciente. Esta frecuencia ya ha sido publicada en otros estudios de mortalidad materna dentro del IMSS.⁷

Conforme se modifique la cultura médica en nuestra población, será mayor el número de casos que reciban atención prenatal, lo que debe tener una adecuada interpretación y no traducirse en que a pesar de que exista vigilancia prenatal continúe presente la muerte ma-

terna. La etapa preconcepcional y natal tienen una gran trascendencia en el resultado final del embarazo, por lo que deberán ir unidas estrechamente al control prenatal.

La mayor cantidad de muertes han ocurrido en los servicios de Terapia Intensiva de nuestro Hospital (52%) y del Hospital de Especialidades (27%) del mismo CMNO, a donde derivamos algunas pacientes en búsqueda del refuerzo de ciertas subespecialidades requeridas en el tratamiento de la paciente obstétrica.

Existe una acción que por un sin número de razones no ha logrado la regularidad en su realización, nos referimos a los estudios de necropsia que tienen una tendencia descendente, basta observar que disminuyó de 15% en el primero y segundo cuatrienio a 9% en el tercero (Tabla V). Será tarea de los comités el establecimiento de estrategias para elevar el número de estudios postmortem que en muchos contribuyen en el aspecto educativo y de investigación. A nivel nacional en estudios de MM, Lozano,¹⁷ informa 36% de autopsias que es el porcentaje más alto en los últimos años.

La actitud intervencionista específicamente en la realización de cesárea, muestra disminución de 59% en los primeros seis años del análisis al 49% en los segundos. Sin duda, son resultados que evidencian una mejor valoración obstétrica integral.

Por frecuencias de edad no hay variaciones en los dos sexenios, las tasas muestran ascenso conforme ésta aumenta, estos resultados refuerzan la identificación de grupos de alto riesgo²³⁻²⁵ debiendo ser fuente importante de retroalimentación, en cuanto a la ponderación de factores de peligro ligados a los años.

■ CONCLUSIÓN

- Se deben establecer estrategias para favorecer la investigación en salud reproductiva y favorecer la educación en salud comunitaria, siendo de suma importancia la colaboración directa de la población.

- Es de interés valorar la oficialización de un programa que ayude a la reducción de la muerte materna.

- Es imprescindible la existencia de la consulta preconcepcional, con la idea de investigar riesgos y tomar medidas para su reducción o abatimiento.

- Los comités de muerte materna, no deben perder su mística de ser los rectores y principales críticos de la atención obstétrica, así mismo facilitadores del conocimiento de la magnitud del pro-

blema, sus causas y las determinantes sociales.

- Es necesario una mejora continua en el proceso de la atención perinatal.

Se requiere que además de la buena capacitación del personal médico y paramédico, exista una adecuada integración con las áreas administrativas que intervienen en los procesos de atención médica.

■ Referencias

- Karchmer S, Armas-Domínguez J, Chávez-Azuola J, Shor-Pinsker V. Estudios de mortalidad materna en México. Consideraciones médico sociales. *Gac Med Mex* 1975; 109(1): 63-83.
- Espinoza de los Reyes S. Comités de estudio de la mortalidad materna. Evolución histórica y objetivos. *Ginecol Obstet Mex* 1985; 53: 237-241.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Subdirección Médica. Jefatura de servicios de salud reproductiva y materno infantil. El estudio de la mortalidad materna y perinatal en el IMSS, 1989 - 1993. México, 1994.
- Rodríguez-Arias EA, Angulo-Vázquez J, Vargas-González A, Martínez-Abundis E, Corona-Aguilar JC. Mortalidad materna en el hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico de Occidente, IMSS. Revisión de 5 años. *Ginecol Obstet Mex* 1991; 59: 269-73.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de prestaciones médicas. Coordinación de salud reproductiva y materno infantil. La mortalidad materna intrahospitalaria en el IMSS. México, 1996.
- Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10ª revisión. Washington, D.C.: OPS, 1995.
- Reyes FS. Mortalidad materna en México, México, D.F.: Instituto Mexicano del Seguro Social, 1994.
- Trejo Ramírez CA. Mortalidad materna. Evolución de su estudio en México en los últimos 25 años. *Ginecol Obstet Mex* 1997; 65: 317-25.
- Al-Meshari A, Chattopadhyay SK, Younes B, Hassonah M. Trends in maternal mortality in Saudi Arabia. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52(1): 25-32.
- Berg CS, Atrash HK, Koonin LM, Tucker M. Pregnancy related mortality in the United States, 1987-1990. *Obstet Gynecol* 1996; 88(2): 161-7.
- Bobadilla JL, Reyes FS, Karchmer S. La magnitud y las causas de la mortalidad materna en el Distrito Federal (1988-1989). *Gac Med Mex* 19; 132(1): 5-16.
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC. *Williams Obstetricia*. 4ª ed. Barcelona: Masson, S. A., 1996; 3-10.
- Fikree FF, Gray RH, Berendes HW, Karim MS. A community nested case-control study of maternal mortality. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47(3): 247-255.
- Fikree FF, Midhet F, Sadruddin S, Berendes HW. Maternal mortality in different Pakistani sites: clinical causes and determinates. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 637-645.
- Gaviño GF, Barragán CMA, Ahued AJR y col. Mortalidad materna durante 25 años en el Hospital Regional "20 de Noviembre", ISSSTE. *Ginecol Obstet Mex* 1987; 55: 196-9.
- Juneja Y, Goel U, Sood M. Changing trends in maternal mortality over decade. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 46(3): 265-9.
- Lozano EA, Leal TG, Gómez GC. Mortalidad materna en Nuevo León durante 1984. Factores médico - sociales. *Ginecol Obstet Mex* 1987; 55: 119-27.
- McPhedran P. Tromboembolismo venoso durante el embarazo. En: Burrell GN, Ferris TF, ed. *Complicaciones médicas durante el embarazo*. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 83-95.
- Ruiz MJA. Mortalidad materna en el Hospital Central Militar. Informe de 25 años: 1968-1992. *Ginecol Obstet Mex* 1995; 63: 452-9.
- Tuncer RA, Erkaya S, Sipahi T, Kutlar I. Maternal mortality in a maternity hospital in Turkey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74(8): 604-6.
- Velasco MV, Navarrete HE, Cardona PJA, Madrazo NM. Mortalidad materna en el Instituto Mexicano del Seguro Social. 1987 - 1996. *Rev Med IMSS Mex* 1997; 35(5): 377-83.
- Vork FC, Simasiku K, Roosmalen JV. Maternal mortality in rural Zambia. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1997; 76: 646-50.
- Abdullah A, Mahmood JH, Adeeb N. Maternal mortality rate in the Obstetric Unit of University Kabangsaan Malaysia: 1981 - 1991. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21(3): 299-303.
- Atrash HK, Alexander S, Berg CJ. Maternal mortality in developed countries: not just a concern of past. *Obstet Gynecol* 1995; 86(4 Pt 2): 700-5.
- Rochat RW, Koonin LM, Atrash HK, Jewett JF and the maternal mortality collaborative. Maternal mortality in the United States: Report from the maternal mortality collaborative. *Obstet Gynecol* 1988; 72(1): 91-7.

La hipoglucemia como factor de riesgo sobre el desarrollo embrionario en diabetes mellitus. Revisión bibliográfica

■ Dr. Martín Palomar-Morales*, Dr. José D. Méndez**

■ RESUMEN

La hipoglucemia, o disminución de la concentración normal de glucosa en sangre, es una secuela importante en el control estricto en pacientes diabéticos tipo 1. En mujeres diabéticas embarazadas, la hipoglucemia al parecer no afecta en gran medida el desarrollo embrionario o fetal; mientras que en roedores, es una importante causa de teratogénesis y/o embriotoxicidad, cuando se presenta durante la organogénesis. A pesar de las diferencias metabólicas, endocrinas y temporales de la gestación en humano y roedor, debe considerarse un posible daño al producto por la hipoglucemia durante el embarazo diabético en humanos.

(Palomar M. M., y col. *La hipoglucemia como factor de riesgo sobre el desarrollo embrionario en diabetes mellitus.* Ginec Obst Mex 1999; 67: 425)

■ SUMMARY

Hypoglycemia, or decrease in normal blood glucose concentration, is an important sequel of tight control of type 1 diabetic patients. In pregnant diabetic women, hypoglycemia does not appear to affect the embryo or fetal development; while

in rodent, it is an important cause of teratogenesis and/or embryotoxicity, when it is presented during organogenesis. Despite metabolic, endocrine and temporal differences between human and rodent pregnancy, a possible damage to the product, caused by hypoglycemia during pregnancy in human, must be considered.

(Palomar M. M., y col: *Hypoglycemia as a risk factor on the embryonic development in diabetes mellitus.* Ginec Obst Mex 1999; 67: 425)

La asociación entre diabetes mellitus tipo 1 y el embarazo, tanto en humanos como en modelos animales, es causa de muerte materno-fetal; muerte fetal que desencadena en aborto, retraso de desarrollo intrauterino; de aparición de factores de riesgo neonatal y de teratogénesis.

Entre los factores que pueden causar estas alteraciones reproductivas, se encuentran la hiperglucemia, la hipercetonemia, los inhibidores de las somatomedinas y los episodios hipoglucémicos. Los mecanismos probables por los cuales la hiperglucemia manifiesta

sus efectos nocivos pueden ser glicosilación de proteínas tisulares, que pueden causar alteración de su estructura, función o recambio; acumulación de toxinas intracelulares; alteración del metabolismo de ácido araquidónico y prostaglandinas; alteración del metabolismo del *mio*-inositol; o aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno.¹ Los cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato y acetoacetato) pueden inhibir la utilización de la glucosa por vía de pentosas o por reducción de la captura de glucosa. Los inhibidores de somatomedinas, pequeñas moléculas presentes en suero de ratas diabéticas, pueden causar alteración del metabolismo del saco vitelino. Existe, sin embargo, el consenso entre muchos autores, de que los mecanismos teratogénicos son de origen multifactorial.¹⁻³ Por otra parte, aún no está bien establecido si los episodios hipoglucémicos pueden causar efectos nocivos sobre el producto, y de ser así, también se desconoce el mecanismo o mecanismos por los cuales pudiera llevar a cabo ese efecto, aunque se supone que pudiera ser por inhibición de las vías metabólicas que utilizan la glucosa como sustrato.⁴

* Adscrito al Laboratorio de Biología del Desarrollo, Unidad de Morfología y Función, UNAM Campus Iztacala, Tlalnepantla 54090, Estado de México.

** Adscrito a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México 06725 D.F.

La hipoglucemia es una consecuencia poco común de la diabetes mellitus, en la cual la concentración de glucosa en sangre es menor a 54 mg/dL (3.0 mmol/l). Esta condición incluye varios síntomas, aunque por supuesto, no todos se presentan de manera simultánea. Entre ellos están: taquicardia, diaforesis, temblor, hambre, palidez, mareo, irritabilidad, náusea, dolor de cabeza, parestesia, pérdida de concentración, pérdida de memoria, confusión, somnolencia y estupor, y en situaciones extremas, pueden presentarse convulsiones y coma.⁵

La hipoglucemia es un problema frecuente en pacientes diabéticos de tipo 1, y poco común en pacientes diabéticos de tipo 2. También puede presentarse en embarazo no diabético asociada a otras condiciones, por ejemplo insulinooma, malaria severa, síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas incrementadas, baja cuenta plaquetaria), enfermedades fulminantes del hígado, y deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o de hormona de crecimiento (GH). Se ha informado que, en modelos animales, la carencia alimenticia puede causar también hipoglucemia materna y fetal.⁶

A pesar de que existen numerosos estudios acerca de las causas y tratamiento de la hipoglucemia en pacientes diabéticos tipo 1 y de la hipoglucemia neonatal, poco se sabe acerca de los efectos que sobre el producto pudiera causar la aparición de episodios de hipoglucemia materna durante la gestación diabética, aunque se ha propuesto que estos episodios pudieran asociarse al desarrollo de malformaciones congénitas. Existen excelentes revisiones relacionadas con este tema,^{4,6} así como teorías que han

tratado de explicar la etiología de las malformaciones.¹⁻⁴ Por considerar estos aspectos de gran relevancia clínica, se describe aquí la importancia de los episodios hipoglucémicos durante el embarazo en mujeres diabéticas, y su posible relación con el desarrollo de malformaciones fetales, que ha sido observadas en modelos experimentales.

Cambios metabólicos en la hipoglucemia

Se han identificado tres factores que pueden causar hipoglucemia severa en pacientes diabéticos tipo 1: 1) alteración de la regulación de glucosa sanguínea, originada por deficiencia de la liberación de glucagón y/o epinefrina; 2) reconocimiento alterado de los síntomas hipoglucémicos, debido a que el cuerpo se acostumbra a niveles de glucosa bajos; y 3) mal manejo médico de la diabetes.^{2,5-7} Las condiciones que pueden causar hipoglucemia en mujeres diabéticas gestantes se enlistan en la Tabla I.

La respuesta fisiológica normal por parte de la madre a la hipoglucemia es liberación de epinefrina y glucagón, hormonas que estimulan la gluconeogénesis y la glucogenólisis, vías metabólicas que aportan glucosa a la circulación.^{7,8} Cuando

la hipoglucemia es prolongada, también contribuyen a la glucorregulación el cortisol y la hormona de crecimiento.⁸ En los sujetos diabéticos, no existe respuesta de glucagón a la hipoglucemia, por lo que la respuesta fisiológica inicial depende casi exclusivamente de epinefrina.⁹

Estudios en pacientes diabéticos de tipo 1, han demostrado que el control estricto con insulina, puede causar episodios hipoglucémicos,^{6,7} siendo esto la complicación más frecuente del tratamiento con insulina.² Estudios con radioisótopos han permitido saber que la respuesta hipoglucémica es mediada por el hígado, mientras que el metabolismo periférico no se ve alterado.⁷

Diabetes, hipoglucemia y embarazo

En pacientes diabéticos que no se hallan bajo control estricto, y/o en países en vías de desarrollo, la interacción de la diabetes mellitus y la gestación es causa de mortalidad materna y fetal, de aparición de factores de riesgo neonatal y de teratogénesis. Dentro de los factores de riesgo para el neonato, se han informado síndrome de disfunción respiratoria, hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y otros.

Tabla I

Causas de la hipoglucemia en mujeres diabéticas gestantes⁵

- Hiperinsulinismo
- Exceso de actividad
- Anorexia
- Respuestas regulatorias anormales
- Anticuerpos anti-insulina
- Anticuerpos contra receptores de insulina
- Alteración de la absorción de insulina exógena
- Desajustes en la alimentación
- Feto muerto
- Uso de insulina inadecuada
- Sensibilidad aumentada a la insulina, durante el primer trimestre

Para explicar la hipoglucemia neonatal, se ha postulado que durante el desarrollo fetal en una gestación diabética, la hiperglucemia materna causa hiperglucemia fetal y superestimulación de las células β de los islotes pancreáticos, lo que causa hiperinsulinemia fetal. Al momento de pinzar el cordón umbilical, hay interrupción del aporte de glucosa al neonato mientras éste se halla aún en un estado hiperinsulinémico, lo que causa entonces una rápida disminución de la glucemia. Recientemente, se ha sugerido que un control materno estricto durante el embarazo tardío, y de los niveles de glucosa durante el parto, pueden influenciar la severidad de la hipoglucemia neonatal.¹⁰

Las respuestas a la hipoglucemia son más complejas durante la gestación, ya que afectan tanto a la madre como al *conceptus*. En la sangre fetal, la concentración de glucosa es entre 10 y 20 mg/mL menor que la concentración en sangre materna.¹¹ La transferencia de glucosa ocurre por un mecanismo de transporte facilitado, a través de acarreadores específicos, sin gasto energético. Sin embargo, un desajuste en la gestación, sin disminución de la ingesta de alimentos, puede inducir hipoglucemia.

Hipoglucemia durante el embarazo diabético en humano

En etapas tempranas de la gestación normal, la glucemia de ayuno se encuentra entre 5 y 10 mg/dL por debajo de la glucemia de mujeres no embarazadas, debido probablemente a un aumento en la captura de glucosa por la unidad fetoplacentaria, así como a disminución en la glucogenólisis y en la producción hepática de glucógeno. Conforme avanza la gestación, se desarrolla un estado de "inanición

acelerada", caracterizada por aumento en el consumo de glucosa, consecuente disminución de la concentración de glucosa sanguínea, reducción en la producción hepática de glucosa y aumento en la utilización de ácidos grasos libres.¹² La respuesta de epinefrina a la hipoglucemia se disminuye durante el embarazo, aumentando el riesgo de episodios hipoglucémicos.⁹

Se ha demostrado que cuando la insulina plasmática se disminuye en respuesta a una baja concentración sanguínea de glucosa, se incrementan la lipólisis, la gluconeogénesis y la producción hepática de glucosa.¹² En esta condición, el lactógeno placentario humano (hPL) y otras hormonas participan en la regulación metabólica. Un aumento en la concentración de hPL promueve la movilización de lípidos en forma de ácidos grasos libres, que sirven como fuente de energía materna, permitiendo la biodisponibilidad de glucosa para el feto.^{11,13}

Los episodios hipoglucémicos pueden aparecer en cualquier tiempo durante la gestación siendo más frecuentes en el primer trimestre, periodo que incluye la organogénesis.² Los factores asociados con hipoglucemia severa se resumen en la tabla I.^{5,6} El mecanismo por el cual ocurre la respuesta hipoglucémica no está claro: pudiera ser debida a la gestación, el estado diabético y/o el control estricto.¹³

Para la madre, la hipoglucemia puede resultar en aporte insuficiente de glucosa al sistema nervioso, que provoca entonces cambios conductuales, función cognitiva y visión de color inadecuadas, así como algunos de los síntomas descritos antes. Con respecto al *Conceptus*, se sugirió en 164 que la hipoglucemia no debe ser una

causa importante de malformaciones fetales. Sin embargo, la posibilidad de que la hipoglucemia sea un factor teratogénico ha vuelto a ser tema de estudio a causa de la introducción de insulina en la terapia de pacientes diabéticas embarazadas, ya que la glucosa es la principal fuente de energía para el producto,⁶ y a que se sabe que los cambios en la concentración de nutrientes en sangre materna afectan la disponibilidad de los mismos por el *conceptus*.¹³

Se han diseñado estudios con objeto de dilucidar los cambios provocados por la hipoglucemia durante el embarazo de mujeres diabéticas, estimulando la aparición de este estado mediante la administración de insulina por infusión continua a dosis bajas. En esta condición, se ha demostrado que la concentración plasmática de ácidos grasos libres se mantiene elevada en pacientes diabéticos mal controlados, lo cual indica que estos pacientes son resistentes a los efectos antilipolíticos de la insulina.⁷ En mujeres diabéticas gestantes o en mujeres puérperas una semana postparto, se demostró mediante esta técnica, que durante el episodio hipoglucémico, hay disminución de los niveles de ácidos grasos no esterificados, glicerol y β -hidroxibutirato en plasma, mientras que la epinefrina y norepinefrina muestran incrementos significativos con respecto al estado basal.¹⁴

Con el uso de este mismo modelo, se demostró recientemente que la hipoglucemia moderada no causa cambio en los movimientos fetales, el índice cardíaco y los movimientos respiratorios del feto, aunque se elevan las concentraciones plasmáticas de epinefrina y hormona del crecimiento.¹⁵ En contraste, otros autores han demos-

trado que los episodios hipoglucémicos causan aceleración del índice cardíaco fetal,¹⁶ debido probablemente a aumento de actividad simpático-adrenal fetal inducida por aumento en catecolaminas circulantes maternas.

Cuando se comparó un grupo de mujeres diabéticas tipo 1, hospitalizadas bajo control estricto, con un grupo de mujeres bajo control convencional, que no estuvieron hospitalizadas, se encontró que las primeras presentaron episodios de hipoglucemia severa más frecuentes. Sin embargo, no hubo correlación entre la presencia de episodios hipoglucémicos severos y la tasa o severidad de las malformaciones neonatales.¹⁷ En otro estudio, en el cual se comparó un grupo de mujeres con diabetes tipo 1 que inició un programa de control estricto previo al embarazo, contra un grupo similar que inició el control después de la concepción, no se mostró tampoco asociación entre severidad y frecuencia de episodio hipoglucémico y malformaciones neonatales.¹⁸

Mujeres diabéticas gestantes que sufrieron al menos un episodio hipoglucémico severo (definido por los autores como pérdida de la conciencia, lo que origina necesidad de administración de glucagón por una tercera persona) tuvieron neonatos normales, aunque, a decir de los autores, el número de casos pudiera ser pequeño para excluir los efectos adversos de la hipoglucemia durante la gestación diabética, o tales efectos ser muy raramente manifestados.¹⁹ Un estudio más reciente indica que no hay relación entre la hipoglucemia severa durante las primeras semanas de gestación y el índice de aborto espontáneo o presencia de malformaciones.²⁰ También se ha informado que mujeres diabéticas tipo

1, gestantes, sometidas a tratamiento intensivo, muestran un menor número de episodios hipoglucémicos por trimestre con respecto a un grupo con tratamiento convencional. Sin embargo, no existe relación entre el número de episodios hipoglucémicos en el primer trimestre y la tasa de malformaciones, independientemente del tipo de régimen.²¹

Estudios en modelos animales

Es importante hacer notar que los modelos animales, y particularmente los roedores, manifiestan algunas diferencias en el metabolismo de la glucosa, con respecto a los humanos. Los niveles normales de glucosa en humanos varían entre 80 y 110 mg/dL. La concentración de glucosa preprandial en mujer no gestante es cercana a 90 mg/dL,^{5,6} y, como ya se mencionó anteriormente, en la gestación normal es más baja.¹¹ En roedores, la concentración sanguínea de glucosa se encuentra entre 130 y 150 mg/dL.⁴

Por otro lado, se ha determinado que en roedores, durante la gastrulación y la neurulación, la glucosa es el sustrato energético principal. Casi 95% de la glucosa se metaboliza a lactato por la glucólisis, y sólo una pequeña fracción (0.2%) se metaboliza por el ciclo de Krebs. Cerca del día 11 de la gestación, cuando la circulación del saco vitelino y la alantoides se establece, la mayor parte de la energía es provista por la vía oxidativa.²² Con respecto al *conceptus* humano, la glucosa, además de proveer energía, es precursor de síntesis de glucógeno y lípido.¹¹ Además, hay un incremento en la utilización de glucosa por la unidad fetoplacentaria durante la gestación temprana.¹² Esto debería indicar una utilización mayor de glucosa por el

feto, sin embargo, hasta nuestro conocimiento, la mayoría de los estudios llevados a cabo con respecto a la presentación de episodios hipoglucémicos en pacientes diabéticas gestantes humana se han enfocado al estudio de las respuestas metabólicas y hormonales maternas, y muy poco al estudio del metabolismo fetal.

Una diferencia adicional es el metabolismo embrionario, que en roedores está mediado por el saco vitelino, el cual en humanos no parece tener una función nutritiva. Los cambios experimentales en la glucemia (hiperglucemia o hipoglucemia) a embriones de roedor en cultivo son nocivos a la morfología y función del saco vitelino. A causa de que este anexo embrionario está involucrado en el metabolismo de proteínas, la mayoría de los resultados descritos abajo pueden ser mediados por efecto de la hipoglucemia sobre su estructura y función.⁴

Con el fin de estudiar el efecto de las alteraciones metabólicas sobre el desarrollo embrionario, se han desarrollado dos estrategias. En la primera, se induce diabetes mellitus en roedores intactos o gestantes, y se evalúan los efectos que sobre la descendencia tiene la diabetes. Posteriormente, se pueden inducir episodios hipoglucémicos, mediante el uso de infusión de insulina, y después se recuperan y analizan los *concepti*. En la segunda estrategia, se cultivan embriones postimplantacionales de roedor, modificando la naturaleza del medio de cultivo, ya sea hacia la hiperglucemia o hacia la hipoglucemia.

Mediante el uso de ambas estrategias, así como con el resultado de investigaciones en humanos, se ha podido establecer que tanto para nuestra especie como para reodo-

Tabla II

Consecuencias de la hipoglucemia y la hiperglucemia sobre el desarrollo embrionario en modelos animales y en humanos

Teratogénica para humano	Hipoglucemia	Hiperglucemia
Teratogénica para roedores	Evidencia no concluyente	Sí
Concentración de glucosa necesaria para causar daño	Sí	Sí
Tiempo mínimo de exposición	80 mg/dL (mayores efectos a 40 o 60 mg/dL)	400 mg/dL (<i>in vivo</i>) 600 mg/dL (<i>in vitro</i>)
Daños a SNE	60 minutos (roedores)	Continua
	No documentado en humanos	
	Daños mayores en roedores	Daños mayores en humanos y roedores
Daños extraneurales	Sistema esquelético (roedores)	Sistemas cardiovasculares, esquelético, renal, etc
Periodo crítico	Gastrulación-neurulación	Gastrulación-neurulación
Efecto sobre crecimiento	Sí (roedores)	Sí
Probables mecanismos	-Depresión de la velocidad de glucólisis por limitar la cantidad de glucosa disponible -Depresión de vía de pentosas -Depresión de ciclo de Krebs	-Disminución de la concentración de mio-inositol -Alteración del metabolismo de ácido araquidónico-postaglandinas -Producción de especies reactivas de oxígeno
Complicaciones a largo Tiempo	-Probable retraso mental	-Factores de riesgo neonatal -Diabetes mellitus en la progenie

res, la hiperglucemia es teratogénica, mientras que la hipoglucemia parece ser teratogénica en roedores, y no hay evidencia concluyente en humanos. En la tabla II se comparan brevemente los efectos de hiperglucemia y la hipoglucemia sobre ambas especies.

El primer experimento en animales consistió en la administración de una inyección de insulina o tolbutamida a ratonas gestantes el día nueve, o privación de alimento por 24 h. Solamente la insulina o la tolbutamida produjeron una gran frecuencia de malformaciones, sobre todo en el sistema esquelético, independientemente de la cepa. Sin embargo, se encontró una alta proporción de muerte materna, y no queda claro si las malformaciones fueron por efecto del tratamiento o de la hipoglucemia provocada, ya que en el grupo sometido a ayuno no se observaron malformaciones,²³ además de que

en ese estudio no se informaron los valores de glucemia provocados en los distintos tratamientos.

Durante cerca de dos décadas, el posible papel teratogénico de la hipoglucemia no fue estudiado, y los resultados obtenidos por administración de insulina²³ fueron atribuidos a ésta, que se consideraba factor teratogénico. No fue sino hasta iniciada la década de los 80, que se encontró por experimentos *in vitro*, que la insulina no posee papel teratogénico *per se*, sino que al parecer, tal efecto era mediado por la hipoglucemia que ocasionalmente causa.²² Casi simultáneamente, el grupo de Freinkel demostró que la manosa inhibe el desarrollo de embriones en cultivo, por lo que postularon que durante la etapa de neurulación, el aporte de glucosa y su utilización por la vía glucolítica, es clave para el desarrollo normal embrionario, y que la alteración del

desarrollo pudiera ser explicada por defecto de la utilización de glucosa, cuyo papel es la clave en el metabolismo energético.²⁴

En embriones de ocho días de edad, cultivados con concentraciones de glucosa de 60 a 110 mg/dL durante 24h, seguida por incubación por 24h en medio normoglucémico (120-150mg/dL), se encontraron altos índices de malformaciones. Los defectos encontrados incluyen retraso del desarrollo, falta de rotación, primordios ópticos dismórficos y cierre cardíaco incompleto. Cuando la incubación fue de embriones de nueve días durante 2 a 24 h en medio hipoglucémico, se demostraron deficiencias en la rotación, el latido cardíaco, la circulación, el número de somitas y defecto de cierre de tubo neural, así como otros defectos menores, siendo mayor la respuesta a menor concentración del azúcar y/o mayor tiempo de exposición.²⁵

Para embriones de nueve días de edad, en cultivo, la incubación en medio hipoglucémico (40-80 mg/dL) durante 28 horas causa elevada incidencia de malformaciones, que dependen de dosis: a menor concentración de glucosa, mayor presencia de malformaciones. Este estado de desarrollo es análogo a los días 19-28 de desarrollo humano, que corresponde a la etapa de neurulación.²⁶

Embriones de rata de 9.5 días de edad, cultivados por 48 h en medio hipoglucémico (40-45 mg/dL) muestran gran frecuencia de lesiones neurales y retraso del desarrollo, mientras que los embriones cultivados el mismo tiempo en medio normoglucémico son similares a los de 11.5 días de edad *in vivo*. Resultados similares se han observado por incubación durante 24 h mediante hipoglucémico seguido por 24 h en medio normoglucémico, mientras que el tratamiento inverso causa retraso leve del desarrollo. Sin embargo, embriones de 10.5 días de edad incubados en medio hipoglucémico no desarrollan malformaciones.²⁷ La incubación de embriones de 9.5 días de gestación por 24 ó 48 h en presencia de medio deficiente en glucosa (40-45 mg/dL) causa disminución de longitud cefalocaudal, menor número de somitas y contenido de proteína más bajo que los cultivados en medio normoglucémico. Adicionalmente, se observan microcefalia y lesiones dismórficas.²⁸

Utilizando infusión de insulina, se han inducido episodios hipoglucémicos (40-60 mg/dL) de una hora de duración, en ratas normales el día 9.5 ó 9.75 de desarrollo embrionario, y los embriones se han recuperado el día 11.6 para ser sometidos a análisis morfológico, con respecto a un control infundido

con glucosa y a un control intacto. Se encontró que la hipoglucemia causa en los embriones un retraso generalizado del crecimiento, defectos de cierre de tubo neural, defecto de formación de vesículas cerebrales, así como rotación axial y diferenciación cardíaca anormales. En algunos casos se encontró además alteración del desarrollo de somitas y/o neuroporo posterior abierto.²⁹

La exposición de embriones de 9.7 días cultivados *in vitro*, a 1 h de hipoglucemia (40-45 mg/dL) el día 10.3 de gestación causó predisposición a la aparición de malformaciones inducidas por hiperglucemia (600 mg/dL). La incubación en medio hiperglucémico sin previa exposición hipoglucémica no produjo malformaciones neurales, y sólo se observó una baja proporción de daños extraneurales.³⁰

Cuando ratas sanas o diabéticas se infundieron con insulina el día 9.5 ó 10.5, durante al menos una hora, se alcanzó un nivel de glucosa sérica cercano a 60 mg/dL, pero no se encontraron malformaciones en embriones de 11.6 de desarrollo, aunque se observó retraso del desarrollo embrionario.³¹

La infusión de insulina el día 10.5 de desarrollo embrionario a ratas diabéticas gestantes produce concentraciones de glucosa sérica de 40 a 65 mg/dL, y en los fetos de día 20, se observó una elevada frecuencia de malformaciones esqueléticas que incluyen aparición de costillas supernumerarias, fusión de costillas, hipoplasia de arco vertebral, fusión de cuerpos vertebrales, retraso de osificación, bifurcaciones, fusiones y translapo de cartílagos. La frecuencia es menor en ratas diabéticas infundidas con solución salina, y está dentro del intervalo de malformaciones

espontáneas de esta especie. Cuando la infusión se realizó el día 9.5, la frecuencia de malformaciones no fue diferente entre ambos grupos.³²

Si se realiza infusión de insulina a ratas por una hora el día 10.6 de desarrollo, se induce un episodio hipoglucémico (40-60 mg/dL). Sin embargo, la frecuencia de malformaciones es similar a la de ratas infundidas con salina, y cae dentro de la frecuencia espontánea de malformaciones. Al parecer, este efecto es debido a que a esta edad gestacional, los embriones son menos susceptibles al daño teratogénico comparados con embriones de menor edad gestacional.³³ Estos resultados concuerdan con otras observaciones,²⁷ en las que se demostró que después del día 10.5, no hay efecto de la hipoglucemia sobre el desarrollo embrionario.

En cultivo total, se encontró que uno de los primeros efectos de la hipoglucemia (40 mg/dL) sobre el embrión es la inhibición de la glucólisis, de manera dosis-dependiente. Posteriormente, se presenta una reducción en la velocidad de la oxidación de glucosa por la vía de los fosfatos de pentosa, así como disminución de la incorporación de átomos de carbono provenientes de la glucosa a ácidos nucleicos, pero sin alterar la incorporación de timidina tritiada a DNA o la incorporación de leucina tritiada a proteínas. Esto es, hay inhibición selectiva del metabolismo.³⁴

Por otro lado, resultados de experimentos *in vitro* muestran que el corazón de embrión de ratón es dependiente de la glucólisis, y que entre los días 10 y 11 de desarrollo embrionario se empieza a utilizar el ciclo de Krebs, y la fosforilación oxidativa inicia su función generadora de energía. En condiciones de

hipoglucemia, se produce dos veces más lactato el día 10, y el dos veces más CO_2 el día 11, con respecto a la condición normoglucémica.³⁵ De esta manera, cambios en la capacidad metabólica cardíaca debidos a la hipoglucemia, pudieran explicar los defectos congénitos cardíacos asociados a la hipoglucemia, así como las alteraciones fisiológicas observadas *in vivo*.

COMENTARIO

Los estudios realizados en humanos con el fin de establecer relación entre hipoglucemia y desarrollo, más bien son retrospectivos, preguntando a la mujer si acaso presentó episodios hipoglucémicos; o prospectivos cuasiexperimentales, que no indican con certeza si existe correlación entre hipoglucemia y las malformaciones, a causa de que el control de la duración y severidad de la hipoglucemia está ordenado por humanidad y ética médicas más que por diseño experimental.

Por otra parte, los experimentos en roedores han demostrado que la hipoglucemia severa, en una etapa crítica del desarrollo (días 8-10.5), que es equivalente a los días 15-28 de desarrollo humano (contando a partir de la ovulación) pueden causar anormalidades congénitas.^{18,25-33} La exposición de embriones de rata por una hora a un medio hipoglucémico²⁴ es equivalente a cerca de cuatro a cinco horas en humanos, mientras que la incubación de embriones de roedor por 24 h sería similar a cinco días en humanos. No es posible, técnica o éticamente, realizar en humano experimentos de este tipo. Adicional-

mente, debemos tener en cuenta que el sistema de cultivo total de embriones debe ser visto como un medio a determinar el potencial metabólico del embrión más que como un modelo para estudiar el desarrollo *in vivo*.²⁸

Para explicar la teratogénesis por diabetes mellitus, se ha propuesto que los factores causales son la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la hipercetonemia, los inhibidores de somatomedina y los episodios hipoglucémicos, y que pudiera ser por alteración de algunas vías metabólicas (vía de pentosas, glucólisis, metabolismo de prostaglandinas, etc), por alteración de reservas de metabolitos reguladores de crecimiento (mioinositol, ácido arquidónico), o por generación elevada de especies reactivas de oxígeno, aunque entre muchos autores existe el consenso de que el mecanismo teratogénico es multifactorial.¹⁻³ Sin embargo, la consideración de la teratogenicidad potencial de la hipoglucemia durante la embriogénesis pudiera explicar la persistencia de los defectos de nacimiento asociados a la diabetes, a pesar de un control metabólico aparente mejor.

Los experimentos en roedores, tanto *in vivo* como *in vitro*, han demostrado que la hipoglucemia severa, en una etapa crítica del desarrollo (gastrulación y neurulación), puede causar anormalidades congénitas,^{18,25-33} mientras que después de esos estadios, no hay efecto teratogénico.^{27,33} Si suponemos que el embrión de humano es similar en comportamiento al embrión de roedores, a pesar de las

diferencias temporales y metabólicas entre el desarrollo de ambas especies, es de esperar que los episodios hipoglucémicos sólo deben afectar en gran medida su desarrollo, si se presentan antes de la tercera semana de desarrollo, etapa en la cual ocurren la gastrulación y neurulación; mientras que los episodios hipoglucémicos posteriores sólo afectarían el índice de crecimiento fetal, sin provocar alteraciones morfológicas.

Sin embargo, los resultados obtenidos de los estudios realizados en la especie humana no indican que la hipoglucemia posea un papel teratogénico. El hecho de que no puedan realizarse experimentos en humanos, aunada a la diferencia temporal de la organogénesis en ambas especies, así como el poco interés que ha recibido el estudio de este aspecto de la gestación diabética, hacen difícil el establecer si existe o no tal relación.

Por otra parte, es probable que, aún cuando la hipoglucemia no sea teratogénica *per se*, pudiera provocar deficiencia de la utilización de glucosa y retraso leve del desarrollo, lo que explicaría la frecuencia tan elevada de neonatos pequeños para su edad gestacional, en mujeres diabéticas tipo 1; o tal vez origine predisposición a los efectos teratogénicos de la hiperglucemia, la hipercetonemia y los inhibidores de somatomedinas sobre el producto. Por esta razón, nuestra recomendación clínica es que debe realizarse un mejor control de la glucemia durante la gestación complicada con diabetes.

Referencias

1. Healy K, Jovanovic-Petersen L, Peterson CM. Pancreatic disorders of pregnancy. *Endocr. Metabol. Clin North Am.* 1995; 24: 73-101.
2. Buchanan TA, Kitzmiller JL. Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. *Annu Rev Med* 1994; 45: 245-260.

3. Eriksson UJ, Borg LAH, Forsberg H, Styrud J. Diabetes embryopathy. Studies with animal and in vitro models. *Diabetes*. 1991; 40 (Suppl 2): 94-98.
4. Sadler TW, Denno KM, Honter ES. Effects of altered maternal metabolism during gastrulation and neurulation stages of embryogenesis. *Ann NY Acad Sci*. 1993; 678: 48-61.
5. Reece EA, Homko CJ, Witnizer A. Hypoglycemia in pregnancies complicated by diabetes mellitus: maternal and fetal considerations. *Clin Obstet Gynecol*. 1994; 37: 50-8.
6. Persson B, Hansson U. Hypoglycaemia in pregnancy. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1994; 7: 731-9.
7. Caprio S, Amiel S, Taborlane WV, Gelfand RA, Sherwin RS. Defective free-fatty acid and oxidative glucose metabolism in IDDM during hypoglycemia. Influence of glycemic control. *Diabetes*. 1990; 39: 134-41.
8. Vranic M, Miles P, Rastogin K, Yamatani K, Shi Z, Lickley L, Heteny G. Effect of stress on glucose regulation in physiology and diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 1991; 291: 161-93.
9. Rosenn BK, Miodovnik M, Khoury JC, Siddiqi TA. Counterregulatory hormonal responses to hypoglycemia during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996; 87: 568-74.
10. Cordero L, Landon MB. Infant of the diabetic mother. *Clin Perinatol*. 1993; 20: 635-48.
11. Felig P, Coustan D. Diabetes sacarina. En: Burrow GN, Ferris TF, eds. *Complicaciones médicas durante el embarazo*. Editorial médica panamericana, Buenos Aires. 1989; 55-81.
12. Boden GB. Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 1-19.
13. Reece EA, Homko C, Witnizer A. Metabolic changes in diabetic and nondiabetic subjects during pregnancy. *Obst Gynecol Surv*. 1994; 49: 64-71.
14. Nisell A, Persson B, Hansson U, Lunell NO, Nylund L, Sarby B, Thornström S. Hormonal, metabolic and circulatory responses to insulin-induced hypoglycemia in pregnant and nonpregnant women with insulin-dependent diabetes. *Am J Perinatol*. 1994; 11: 231-6.
15. Reece EA, Hagay Z, Roberts AB, DeGennaro N, Homko CJ, Conolly-Diamond M, Sherwin R, Tamborlane WV, Diamond MP. Fetal Doppler and behavioral responses during hypoglycemia induced with the insulin clamp technique in pregnant diabetic women. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172: 151-5.
16. Björklund AO, Adomson UKC, Almström NHH, Enocksson EA, Gennser GM, Lins PES, Westgren LMO. Effects of hypoglycaemia on fetal heart activity and umbilical artery Doppler velocity waveforms in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996; 103: 413-20.
17. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *Br Med J* 1990; 301: 1070-4.
18. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zingrang WD. Preconception care of diabetes. *J Am Med Assoc*. 1991; 265: 731-6.
19. Kimmerle R, Heineman L, Delecki A, Berger M. Severe hypoglycemia incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of type 1 diabetic women. *Diabetes Care*. 1991; 15: 1034-7.
20. Rosenn BK, Miodovnik M, Holcberg G, Khoury JC, Siddiqi TA. Hypoglycemia: the price of intensive insulin therapy for pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 1995; 85: 417-22.
21. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. 1996; 174: 1343-53.
22. Sadler TW, Horton WE. Effects of maternal diabetes on early embryogenesis. The role of insulin and insulin therapy. *Diabetes*. 1983; 32: 1070-4.
23. Smithberg M, Runner MN. Teratogenic effects of hypoglycemic treatment in inbred strains of mice. *Am J Anat*. 1963; 13: 479-89.
24. Freinkel N, Lewis NJ, Akazawa S, Roth SI, Gorman L. The honeybee syndrome: implications on the teratogenesis of mannose in rat-embryo culture. *N Eng J Med*. 1983; 310: 223-30.
25. Smoak IW, Sadler TW. Embryopathic effects of short-term exposure to hypoglycemia in mouse embryos in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163: 619-24.
26. Sadler TW, Hunter ES. Hypoglycemia: how little is too much for the embryo? *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 157: 190-3.
27. Akazawa S, Akazawa M, Hashimoto M, Yamaguchi Y, Toyama K, Ueda Y, Nakanishi T, Mori T, Miyake S, Nagataki S. Effects of hypoglycaemia on early embryogenesis in rat embryo organ culture. *Diabetologia*. 1987; 30: 791-6.
28. Ellington SKL. Development of rat embryos cultured in glucose-deficient media. *Diabetes*. 1987; 36: 1372-8.
29. Buchanan TA, Schemmer JK, Freinkel N. Embryotoxic effects of brief maternal insulin hypoglycemia during organogenesis in the rat. *J Clin Invest*. 1986; 78: 643-9.
30. Akazawa M, Akazawa S, Hashimoto M, Yamazaki H, Tahara D, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Nakanishi Y, Nagataki S. Effects of brief exposure to insulin-induced hypoglycemic serum during organogenesis in rat embryo culture. *Diabetes*. 1989; 38: 1573-8.
31. Kawaguchi M, Tanigawa K, Tanaka O, Kato Y. Embryonic growth impaired by maternal hypoglycemia during early organogenesis in normal and diabetic rats. *Acta Diabetol* 1994; 31: 141-6.
32. Tanigawa K, Kawaguchi M, Tanaka O, Kato Y. Skeletal malformations in rat offspring. Long-term effect of maternal insulin-induced hypoglycemia during organogenesis. *Diabetes*. 1991; 40: 1115-21.
33. Buchanan TA, Sipos GF. Lack of teratogenic effect of brief maternal insulin-induced hypoglycemia in rats during late neurulation. *Diabetes*. 1989; 38: 1063-6.
34. Hunter ES, Sadler TW. Fuel-mediated teratogenesis: biochemical effects of hypoglycemia during neurulation in mouse embryos in vitro. *Am J Physiol*. 1989; 257: E269-76.
35. Peet JH, Sadler TW. Mouse embryonic cardiac metabolism under euglycemic and hypoglycemic conditions. *Teratology*. 1996; 54: 20-26.

Efecto de la reducción de peso en la condición clínica y hormonal de mujeres anovulatorias obesas

■ L.N. Isabel A. Hernández García.*, Dr. Antonio M. Gutiérrez Gutiérrez.** , Dr. Ernesto Gallardo Lozano. **

■ RESUMEN

La obesidad se asocia a una gran variedad de trastornos endocrinos hipotálamo-hipofisio-ováricos que pueden llevar a una anovulación persistente. La reducción de peso puede mejorar el perfil hormonal y por lo tanto recuperar la función ovulatoria. El objetivo del presente estudio fue valorar el efecto de la reducción de peso en la condición clínica y hormonal de mujeres anovulatorias obesas en el Instituto de Medicina Reproductiva del Bajío en el Hospital Aranda de la Parra de la ciudad de León, Guanajuato. Se analizaron un total de 30 pacientes entre 18 y 35 años de edad con obesidad, anovulación crónica y sin patología tiroidea. Previo y posterior a un tratamiento de reducción de peso, con pérdida de al menos 5% de peso inicial, se analizaron hormona luteinizante (LH), hormona foliculo estimulante (FSH), estradiol, prolactina, testosterona, dihidroepiandrosterona-sulfato (DEA-S), curva de tolerancia oral a la glucosa y progesterona en día 21, peso, IMC, relación cintura/cadera y porcentaje de grasa por suma de pliegues. La pérdida media de peso fue de 9.5 ± 4.3 kg. lo que representa una pérdida de peso de 10.96 % con respecto al inicial. Se

presentó ovulación espontánea en 26 pacientes (86.6%). Hubo una reducción significativa en los niveles basales de LH, estradiol, testosterona, DHEA-S, así como un aumento en los niveles de progesterona. De 12 pacientes con curva de tolerancia a la glucosa alterada, nueve (75%) observaron mejoría al final del tratamiento. Los resultados obtenidos demuestran que la disminución de peso y de porcentaje corporal de grasa puede mejorar el perfil hormonal y la función ovulatoria de pacientes anovulatorias obesas por lo que estas mujeres deberían someterse a un tratamiento de reducción de peso antes de comenzar con inductores de ovulación.

(Hernández G.I. A., y col. Efecto de la reducción de peso en la condición clínica y hormonal de mujeres anovulatorias obesas. Ginec Obst Mex 1999; 67: 433).

■ SUMMARY:

Obesity is associated to a variety of endocrine abnormalities that might lead to chronic anovulation in women. Weight loss may improve the hormonal profile and then restore ovulation in some of

them. The aim of the current study was to evaluate the effect of a weight loss program on the clinical and hormonal characteristics of anovulatory obese women attending our reproductive clinic. We studied a group of 30 anovulatory obese patients between 18 and 35 years old without any thyroid disease. Before and after a weight loss of at least 5 % of initial body weight we analyzed LH, FSH, estradiol, prolactin, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, oral glucose tolerance test and progesterone, weight, BMI, waist / hip ratio and total body fat percentage. The mean weight loss was 9.5 ± 4.3 kg. which represents a weight loss of 10.96 % from initial body weight, with 26 patients (86.6 %) resuming spontaneous ovulation. The women's mean plasma testosterone, LH, estradiol and DHEA-S decreased significantly and there was significantly increased on progesterone. At the beginning a total of 12 patients showed an impaired oral glucose tolerance test and after weight loss 9 of them improved it. The results shown in this study demonstrate that even a small weight reduction and a decrease in total body fat percentage improve the hormonal profile and restore ovulation in

anovulatory obese women. Thus weight loss should be considered before starting with ovulation induction therapy.

(Hernández G. I. A., y col. *Weight reduction effect in clinical and hormonal condition of obese anovulatory women.* Ginec Obst Mex 1999; 67: 433)

La ovulación normal requiere la coordinación del sistema hipotálamo-hipófisis - ovario en todos sus niveles. La anovulación es un problema que presenta una variedad de manifestaciones clínicas, como irregularidad en los ciclos menstruales e hirsutismo. Algunas consecuencias serias de la anovulación crónica son la infertilidad y un mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y cáncer mamario. La anovulación puede deberse a: 1) defectos centrales dados por estrés, ansiedad, anorexia nerviosa o hiperprolactinemia; 2) señales de retroalimentación anormales dados por una baja estimulación de hormona foliculo estimulante (FSH) debidos a alteraciones en la producción de estrógenos, como secreción persistente (embarazo), metabolismo anormal (hipotiroidismo) o producción extraglandular (obesidad)¹.

Cuando el estado de anovulación persiste por un tiempo prolongado, la producción diaria promedio de estrógenos y andrógenos se encuentra aumentada. Lo anterior es reflejado en mayores niveles circulantes de testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHA), dehidroepiandrosterona sulfato (DHA-S), 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), y estrona. Así mismo, en pacientes con anovulación existe una reduc-

ción en los niveles de globulina unida a hormonas sexuales (SHBG) como respuesta a los niveles aumentados de testosterona, y en pacientes con hiperinsulinemia debido a un efecto directo de la insulina sobre el hígado; lo que aumenta los niveles de estradiol libre^{1,2}.

El aumento en los niveles de LH está correlacionado con los niveles elevados de estrógenos; tanto de estradiol libre como de estrona formada por la conversión periférica de androstenediona a estrona. Los niveles de FSH están generalmente por debajo de los de LH, pero no del todo abolidos. Esto permite desarrollo folicular, sin embargo, no existe maduración folicular completa por atresia, con la consecuente formación de quistes. Los quistes y la atresia se asocian con una granulosa degenerada, que produce aumento en los niveles de androstenediona y testosterona y un círculo vicioso cuyo resultado es el ovario poliquístico^{1,3}, síndrome caracterizado por trastornos menstruales, hirsutismo, infertilidad, obesidad y ovarios poliquísticos. A pesar de que no todas las mujeres con este síndrome presentan todas las manifestaciones clínicas, la frecuencia de obesidad es elevada, alrededor de 50% a 80%⁴.

La relación entre una secreción elevada de andrógenos y la resistencia a la insulina se ha encontrado tanto en mujeres con anovulación obesas como en no obesas, lo que puede estar determinado genéticamente^{3,5}. Sin embargo, en mujeres obesas se han encontrado niveles mayores de insulina y LH, niveles menores de SHBG y IGFBP comparadas con mujeres no obesas, y una menor respuesta a las terapias para inducir ovulación con dosis de gonadotro-

pinas, y cuando hay respuesta existe mayor riesgo de presentar complicaciones en el embarazo como pérdidas gestacionales tempranas^{2,6,7,8}.

Existe evidencia de que el peso, la composición corporal, la distribución corporal de grasa y los hábitos alimentarios pueden modular la expresión clínica y la intensidad de las anomalías metabólicas vistas. La reducción aun moderada de peso (menos de 5%) disminuye los niveles de LH, testosterona total y libre, disminuye los niveles de insulina en sangre, mejora la tolerancia a los hidratos de carbono, mejora la fertilidad y la eficacia de los agentes estimulantes en mujeres obesas que presentan o no ovario poliquístico^{3,4,7,9,10,11,12}.

Por todo lo anterior surgió la necesidad de llevar a cabo un ensayo clínico que permita disminuir el peso de mujeres obesas con trastornos ovulatorios con el fin de recuperar su función ovulatoria y por consiguiente aumentar la fertilidad y mejorar sus condiciones hormonales.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se valoraron un total de 30 pacientes entre 18 y 35 años de edad con presencia de obesidad manifestada por un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25 con anovulación crónica manifestada por al menos tres meses de amenorrea, o bien oligomenorrea manifestada por un ciclo mayor de 35 días pero menor a tres meses, con evidencia de anovulación por determinaciones hormonales y/o seguimientos foliculares con ultrasonido transvaginal. Se verificó buena reserva ovárica e integridad anatómica de útero y ovarios.

Las pacientes que cumplieron con las características de inclusión

Tabla I

Antropometría pre y post tratamiento

	Inicial	Final	Significancia
Peso *	86.6 ± 15.3 Kg	77.1 ± 13.7 Kg	p<0.0001
IMC	33.4 ± 5.1	30.3 ± 4.8	P <0.0001
CINT/CAD	0.82 ± 0.04	0.81 ± 0.04	N.S.
% grasa	37.2 ± 3.8	33.2 ± 3.9	p<0.001

* valores expresados como media ± D.E.

se sometieron a pruebas de laboratorio que incluyeron determinaciones de LH, FSH, estradiol, prolactina, testosterona, dehidroepiandrosterona sulfato, TSH, progesterona, así como una curva de tolerancia oral a glucosa. Las pruebas de determinación hormonal se llevaron a cabo por quimioluminiscencia, mientras que la determinación de glucosa se llevó a cabo por la técnica de glucosa oxidasa.

Posteriormente se citaron al departamento de nutrición para una evaluación del estado nutricional que incluyó identificación de peso, talla, porcentaje de grasa por suma de pliegues; relación cintura y cadera; y determinación del IMC. Así mismo, se valoró la cantidad de energía consumida así como de patrones alimentarios a través de la historia dietaria. Una vez realizado lo anterior las pacientes se sometieron a una dieta de reducción de peso durante seis meses y/o hasta que la paciente redujo al menos 5% del peso corporal inicial, dicha dieta fue determinada de acuerdo a las necesidades energéticas de cada paciente.

Durante este periodo las pacientes se examinaron cada tres semanas, en cada visita se valoró la ingesta calórica por medio de un recordatorio de 24 horas, la variación en el peso, pliegues, y circunferencias. Pasados los seis meses y con la reducción de al

menos el 5% del peso corporal inicial, las pacientes se sometieron nuevamente a exámenes clínicos y de laboratorio.

■ RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 30 pacientes cuyas edades oscilaron entre 18 y 35 años con un promedio de 28 ± 5 años. Del total de pacientes, 22 acudieron por esterilidad, siendo primaria en 19 y secundaria en tres. El consumo energético inicial de las pacientes varió entre 1,300 Kcal y 3,200 Kcal, con un promedio de 2,350.5 Kcal.

Hubo disminución significativa en casi todas las medidas antropométricas realizadas posterior al tratamiento nutricional tal como lo muestra la tabla I. La pérdida media de peso fue de 9.5 ± 4.3 kg, lo que representa una pérdida de peso de 10.96 % con respecto al inicial. Los valores de IMC disminuyeron de 33.4 ± 5.1 a 30.3 ± 4.8, así mismo, el porcentaje corporal de grasa por suma de pliegues disminuyó de un valor

inicial de 37.2 ± 3.8% a 33.2 ± 3.9%. Los valores de la relación cintura-cadera se modificaron aunque sin significancia estadística (Tabla I).

La evaluación comparativa del perfil hormonal se muestra en la tabla II, encontrando una reducción significativa en los niveles de testosterona (p<0.0001), de LH (p<0.0001), estradiol (p<0.001) y de DHEA-S (p<0.0001). Así mismo, hubo un aumento significativo en los niveles de progesterona en día 21 de ciclo (p<0.0001).

Se presentó ovulación espontánea en 26 pacientes (86.6%), corroborada por ecografía y valores séricos de progesterona en día 21. De las pacientes con diagnóstico de esterilidad (n=22), se embarazaron un total de cinco pacientes (22.7%), cuatro con esterilidad primaria y una de esterilidad secundaria.

De 12 pacientes que presentaron curva de tolerancia oral a la glucosa alterada previo a la reducción de peso, nueve (75 %) tuvieron mejoría muy importante al final del tratamiento.

■ COMENTARIO

Asociado a la pérdida de peso y de porcentaje corporal de grasa hubo cambios importantes en los niveles hormonales. Se encontró una disminución estadísticamente significativa de los niveles de LH, lo cual, aunado a que los niveles de FSH

Tabla II

Perfil hormonal pre y post tratamiento

	Media inicial	Media final	Significancia
LH *	5.7 ± 2.6	3.1 ± 0.6	P<0.0001
FSH	4.5 ± 1.9	4.0 ± 1.2	N.S.
Estradiol	58.0 ± 42.9	33.1 ± 10.4	P <0.001
Testosterona	1.5 ± 0.6	1.1 ± 0.5	P<0.0001
DHEA-S	165.3 ± 62.1	127.7 ± 38.7	P<0.0001
Progesterona	0.73 ± 0.3	6.2 ± 2.8	P<0.0001
Prolactina	17.4 ± 17.4	12.1 ± 6.0	N.S.

* valores expresados como media ± D.E.

permanecieron similares, mejora la relación existente entre estas dos hormonas, generalmente invertida en la anovulación crónica^{1,2}. Se conoce el hecho que al disminuir los niveles elevados de la LH, se disminuye asimismo los niveles basales de estradiol sérico¹. Estos dos cambios hormonales facilitan el desencadenamiento de un ciclo ovulatorio. En nuestro estudio también se encontró una disminución significativa ($p < 0.001$) en los valores basales de estradiol posterior a la reducción de peso (58.0 ± 42.9 a 33.1 ± 10.4 pg/ml).

Aunado a la disminución de LH y estradiol, la disminución en el hiperandrogenismo también facilita la presencia de ciclos ovulatorios. Es importante hacer notar que no solamente existió una disminución significativa de testosterona, sino también de la DHEA-S, seguramente por el aumento en los niveles de la globulina unida a hormonas sexuales (SHBG).

Nuestros hallazgos son similares a otros estudios^{2, 7, 10, 11, 12, 13} y sugieren un efecto de la obesidad en la fisiopatología de la anovulación crónica, síndrome de ovario poliquístico e hiperandrogenismo en este tipo de pacientes.

La resistencia a la insulina disminuye al disminuir los niveles de

andrógenos, con la disminución de peso¹⁴ y cambios en los hábitos alimentarios^{15,16}. Existen estudios que han encontrado una mejoría de entre 65.5 %¹² y en 77.5 %¹¹ en la intolerancia a los hidratos de carbono en pacientes con reducción de peso. En el presente estudio 12 pacientes tuvieron alteración en la curva de tolerancia oral a la glucosa y posterior al tratamiento nueve de ellas (75%) mostraron mejoría importante.

Todos estos cambios hormonales trajeron al final un retorno a la función ovulatoria espontánea en el 86.6% de los casos, e inclusive, embarazo en cinco pacientes con antecedentes de esterilidad por anovulación y que ya habían recibido múltiples esquemas de inducción de ovulación sin resultados. Nuestros resultados fueron similares a otros estudios, donde han encontrado el restablecimiento de la función ovulatoria en el 66.6%¹¹, 80%¹² y 90% de las pacientes^{7, 13}, únicamente con reducción de peso. Esto hace resaltar la importancia del tratamiento nutricional antes o simultáneamente de la utilización de medicamentos hormonales.

En un futuro deberán hacerse estudios con el fin de conocer cómo

se lleva a cabo mas específicamente la comunicación a nivel celular y/o molecular entre los factores nutricios y la función reproductiva. A la fecha, varios candidatos han sido implicados como una posible conexión entre los que se encuentran: las alteraciones en la disponibilidad de energía, variaciones en substratos metabólicos mas específicos como ácidos grasos o glucosa, y cambios en señales humorales específicas tales como Insulina, IGF-I, IGF II y Leptina⁹. El reciente descubrimiento concerniente al efecto de la leptina en la función reproductiva ofrece una nueva luz en las interrelaciones entre nutrición y función reproductiva y refuerza la importancia de considerar los mecanismos nutricios en numerosos trastornos ovulatorios^{17, 18, 19}.

En vista de los resultados del presente trabajo y de trabajos anteriores, se sugiere que todas las mujeres anovulatorias obesas, independientemente del grado de hiperandrogenismo o del grado y distribución del exceso de peso, se beneficien del tratamiento de reducción de peso, por lo que deberían someterse al mismo antes de iniciar con inductores de ovulación.

Referencias

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Anovulation and the Polycystic ovary. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG. 5th Edition; Williams & Wilkins, 1994; 457-482.
2. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 173-179.
3. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 613-621.
4. Nestler JE, Clore JN, Blackard WG. The central role of obesity (hyperinsulinemia) in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 16: 1095-1097.
5. Norma RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996; 66 (6): 942-947.
6. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 128-131.
7. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10: 2705-2712.
8. Crosignani PG, Ragni G, Parazzini F, Wyssling H, Lombroso G, Perotti L. Anthropometric indicators and response to gonadotrophin for ovulation induction. *Hum Reprod* 1994; 9: 420-423.
9. Lefebvre P, Bringer J, Renard E, Boulet F, Clouet S, Jaffiol C. Influences of weight, body fat patterning and nutrition on the management of PCOS. *Hum Reprod* 1997; Suppl 12: 72-81.

10. Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; Suppl 12: 82-87.
11. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61: 598-604.
12. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996; 11: 1884-1891.
13. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502-1505.
14. Sharma, A.M. Effects of nonpharmacological intervention on insulin sensitivity. *Clin Endocrinol Metab* 1992; 20: S27-S34.
15. Smith U. Carbohydrates, fat, and insulin action. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: S686- S689.
16. Spiller GA, Jensen CD, Pattisoon TS. Effect of protein dose on serum glucose and insulin response to sugars. *Am J Clin Nutr* 1987; 44: 847-856.
17. Escobar-Morreale HF, Serrano-Gotarredona J, Varela C, García RR. Circulating leptin concentrations in women with hirsutism. *Fertil Steril* 1997; 68: 898-906.
18. Chapman IA, Wittert GA, Norman RJ. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 175-181.
19. Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA, Kraemer GR, Gimpel T. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998; 70: 472-477.

Aspiración manual endouterina para el tratamiento del embarazo molar

■ °Dr. Roger Lara-Ricalde; +Dr. Mario Rodríguez-Bosch; +Dr. Julio de la Jara-Díaz;
++Dr. Guillermo Tovar-Calleros; *Dr. José Roberto Ahued-Ahued

■ RESUMEN

Se revisaron 36 casos de embarazo molar resueltos con Aspiración Manual Endouterina (AMEU), en el Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo comprendido del 1° de enero al 31 de octubre de 1998. La incidencia del embarazo molar en la Institución fue de 2.3 por 1000 embarazos. Casi dos tercios partes de los casos ocurrieron en mujeres con edades comprendidas entre 20 y 30 años. El factor de riesgo más relevante fue el antecedente de embarazo molar, que estuvo presente en el 44.5% de los casos. El promedio de edad gestacional fue de 12.6 semanas. Dentro de las técnicas anestésicas, se utilizó bloqueo peridural lumbar en el 86.1% de los casos y en los restantes anestesia general. El procedimiento de la AMEU fue realizado por diferentes cirujanos siguiendo los lineamientos descritos para esta técnica; en 12 mujeres (33.3%) se practicó legrado uterino instrumental (LUI) como complemento de la AMEU. Tres mujeres presentaron hemorragia de 1000 ml o más ameritando transfusión sanguínea una de ellas. Dos mujeres tuvieron retención de restos ovulares. Siete casos evolucionaron a enfermedad trofoblástica persistente. En más de 90% de

los casos el reporte de histopatología fue "mola hidatidiforme completa". El método de planificación familiar más utilizado después de la resolución del embarazo molar fueron los anticonceptivos orales combinados en 66.7% de los casos. Se concluye que la AMEU es un método seguro y efectivo para la evacuación del embarazo molar.

(Lara R, R. *Aspiración manual endouterina para el tratamiento del embarazo molar*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 438).

■ SUMMARY

Thirty six cases of molar pregnancy treated by Manual Vacuum Aspiration (MVA) were reviewed in the Instituto Nacional de Perinatología from January 1st to October 31, 1998. Molar pregnancy rate was 2.3 per 1000 pregnancies. Sixty percent of the cases occurred in women aged 20-30 years old. Previous molar pregnancy was the most frequent risk factor found, it was present in 44.5% of the cases. The mean gestational age was 12.6 weeks. Peridural blocking was used for anesthesia in 86.1% of the cases, in the remainder gen-

eral anesthesia was used. MVA was performed by different surgeons, following the technique that has been previously reported. Twelve women received sharp curettage immediately after MVA. There were three women with bleeding complications (1000cc or more), one case needed blood transfusion. In two cases the evacuation was incomplete. Seven cases became persistent trophoblastic disease. The histopathologic report was consistent with complete molar pregnancy in more than 90% of the cases. Oral contraceptives were selected by 66.7% of the women after the evacuation. It was concluded that MVA is a safe and effective method for the evacuation of molar pregnancy.

(Lara R, R. y col: *Manual aspirative endouterine for the treatment of molar pregnancy*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 438).

El empleo de la aspiración uterina para la evacuación de un embarazo molar se ha extendido cada vez más y puede considerarse que en la actualidad es el método de elección.¹⁻³ La aspiración puede realizarse con bomba eléc-

Instituto Nacional de Perinatología
° Jefe del Departamento de Planificación Familiar
+ Médico Adscrito al Departamento de Planificación Familiar
++ Médico Residente V año Biología de la Reproducción
* Director General

Tabla I

Edad de las mujeres con embarazo molar

Edad en años	n	%
Menores de 20	8	22.2
20 a 30 años	22	61.1
Mayores de 30	6	16.7
Total	36	100

trica de succión o con el equipo de succión manual, consistente en cánulas y jeringas de Karman, usadas con éxito en el tratamiento del aborto incompleto.^{6,8} El propósito de este trabajo fue evaluar el empleo de esta técnica de succión manual en la evacuación del embarazo molar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los casos de aborto molar en los que se empleó, para su resolución, la aspiración manual endouterina (AMEU), en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 1993, al 31 de octubre de 1998, en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer). Como variables a estudiar se consideraron: la edad de las mujeres y sus antecedentes obstétricos, la edad del embarazo, las características del procedimiento quirúrgico y las complicaciones presentadas, que se analizaron con parámetros fundamentales de posición.

RESULTADOS

En el periodo de referencia se presentaron en el INPer 76 casos de embarazo molar que representan el 0.23% del total de eventos obstétricos en el mismo lapso. De los embarazos molares, 36 casos (47.4%) fueron resueltos con AMEU.

El promedio de edad de las mujeres fue de 25.4 años, con rango de

Tabla II

Antecedentes obstétricos de las mujeres con embarazo molar

Tipo de evento	Rango	Promedio x mujer
Gestaciones	1 a 7	3.3
Partos	0 a 6	0.5
Cesáreas	0 a 2	0.1
Abortos	0 a 6	1.7
Emb. Molares	0 a 6	1.4

16 a 45; la mayoría de ellas entre 20 a 30 años de edad. (Tabla I)

Sus antecedentes obstétricos fueron: promedio de embarazos 3.3, con rango de 1 a 7; promedio de partos 0.5, con rango de 0 a 6; promedio de abortos 1.7 con rango de 0 a 6 y promedio de embarazos molares 1.4, con rango de 0 a 6. (Tabla II)

La edad del embarazo, estimado por fecha de última menstruación normal, fue en promedio de 12.6 semanas, con rango de 4.6 a 24.2. En tres casos se trató de embarazos de edad gestacional incierta. (Tabla III)

Dentro de las complicaciones previas a la evacuación, dos mujeres presentaron enfermedad hipertensiva aguda del embarazo: una de 17 años de edad con embarazo de 23 semanas y otra de 45 años de edad y 16 semanas de gestación, en esta última se diagnosticó síndrome de HELLP.

Veintisiete mujeres (75%) presentaron algún factor de riesgo

reproductivo, predominando el antecedente de embarazo molar. Otros factores fueron la edad menor de 20 años y la edad materna avanzada. (Tabla IV)

Como ya se mencionó en el párrafo anterior, el antecedente de una mola previa fue el factor de riesgo más significativo entre las mujeres de esta revisión y 16 de ellas (44.5%) tenían historia de mola previa (Tabla V)

El procedimiento anestésico más usado fue el bloqueo preductal lumbar en 29 de los 36 casos (86.1%); en los casos restantes se utilizó anestesia general.

En cuanto a la técnica de evacuación empleada, se practicó exclusivamente la AMEU en 24 mujeres (66.7%) y en las otras 12 mujeres se realizó AMEU seguida de legrado uterino instrumental (LUI).

La hemorragia promedio para cada procedimiento quirúrgico fue de 318 ml, con un rango de 100 a 1,300 ml. En tres casos no se informó la cuantía de la hemorragia en la hoja de anestesia. Se analizó esta variable formando grupos de acuerdo a la cantidad de hemorragia. (Tabla VI)

En 34 casos (94.4%), el diagnóstico histopatológico fue de mola hidatidiforme completa, sólo en dos casos (5.6%) se trató de molas incompletas.

Como complicaciones tardías se presentaron dos casos de retención

Tabla III

Edad gestacional de las mujeres con embarazo molar

Semanas	n	%
Menos de 12	11	30.6
de 12 a 15	10	27.8
de 16 a 19	9	25.0
de 20 o más	3	8.3
Edad incierta	3	8.3
Total	36	100

Tabla IV

Factores de riesgo de las mujeres con embarazo molar

Factor de riesgo	n*	%
Antecedente de mola	16	44.5
Edad menor de 20 años	8	22.2
Edad materna Avanzada	3	8.3
Miomatosis Uterina	1	2.7
Sin Factor de Riesgo	9	25.0

*Una mujer tuvo dos factores de riesgo.

Tabla V

Mujeres con antecedente de mola previa

Número de molas previas	casos (n)	%
1	3	18.7
2	3	18.7
3	3	18.7
4	4	25
5	2	12.6
6	1	6.3
Total	16	100

de restos ovulares (5.5%), siete casos de enfermedad trofoblástica persistente, una de las cuales evolucionó hacia mola invasora.

■ COMENTARIO

La frecuencia del embarazo molar encontrada en este estudio 2.3 por 1000 nacimientos, resulta más alta que la señalada para la mayoría de las regiones del mundo (1 en 1000 nacimientos); excepto algunos países de Asia,⁹ pero se encuentra dentro del rango informado en diferentes estudios en nuestro país, que varía de 1.5 a 6.9 molas por cada 1000 nacimientos.¹⁰⁻¹² En un estudio de este Instituto publicado en 1995¹³ se informaron 2.4 molas por cada 1000 nacimientos, similar a lo encontrado ahora.

Se ha señalado, una mayor frecuencia del embarazo molar en los extremos de la vida reproductiva;^{9,14-17} en este estudio se observó que seis de cada 10 embarazos molares se presentaron en mujeres con edades comprendidas entre los 20 a 30 años.

La frecuencia de embarazo molar entre las adolescentes comprendió 22.2% de la muestra, sin embargo hay que considerar que a nivel general en el INPer, la proporción de adolescentes embarazadas constituye sólo 10% por lo que grupo se encuentra represen-

Tabla VI

Durante la evaluación el embarazo molar

Hemorragia (ml)	n	%
Menos de 500	27	75.1
De 500 a menos de 1000	3	8.3
1000 o más	3	8.3
No informado	3	8.3
Total	36	100

tado con el doble de frecuencia en el embarazo molar.

Dentro de los antecedentes obstétricos destaca la baja paridad y el elevado número de abortos presentados por estas mujeres.

Un factor de riesgo relevante fue el antecedente de aborto molar, que se presentó en casi la mitad de las mujeres, frecuencia mayor a lo que ha sido informado;^{9,13,14} dieciséis de estas de estas mujeres tenían uno o más embarazos molares previos, aumentando con esto el riesgo de repetición del embarazo molar.^{9,16,17} Una de ellas se presentó para la resolución de su sexto y séptimo embarazo molar, sin haber tenido embarazo normal previo.

El procedimiento de la AMEU fue realizado por diferentes cirujanos, siguiendo los lineamientos descritos para esta técnica;^{7,8,18} se usaron cánulas de plástico flexible y transparente, de diámetro variable de 6 a 12 mm, según la edad gestacional. Para realizar el vacío, se utilizó la jeringa de Karman de plástico transparente, con escala, doble válvula de seguridad y capacidad de 60 ml. En algunos casos, cuando la edad gestacional fue mayor de 16 semanas, se usaron de manera alterna dos jeringas de Karman, para abreviar el tiempo de extracción del tejido molar. Si bien se recomienda que la AMEU sólo

se practique a embarazos de 12 semanas o menores, este precepto es aplicable para el manejo del aborto incompleto; el empleo del AMEU en embarazos molares mayores de 12 semanas resultó una mejor alternativa que la inducción y en su caso la histerotomía para evitar mayor hemorragia obstétrica. En esta serie, el caso con mayor edad gestacional al momento de la intervención contaba con 24.2 semanas por fecha de última menstruación. No existió un criterio definido para practicar LUI inmediato al AMEU. Si bien excepto en cuatro mujeres, los casos de AMEU+LUI fueron practicados en embarazos mayores de 16 semanas de gestación, en donde el cirujano debió requerir del LUI para asegurar la completa evacuación. Se presentaron dos casos de retención de restos ovulares ocurriendo uno en una mujer que fue sometida a AMEU+LUI y otro en una mujer que fue sometida a AMEU solamente. La técnica recomendada por la generalidad de los autores^{4,15,17,19} es lograr la evacuación de la totalidad del tejido molar iniciando por la aspiración, para seguir con el curetaje de la cavidad uterina (LUI); separando para el estudio histopatológico los tejidos obtenidos por medio de uno y otro procedimiento.

Es evidente que al aumentar la edad gestacional, aumenta el riesgo quirúrgico; en el presente estudio, uno de los tres casos de edad gestacional mayor a 20 semanas se complicó con anemia aguda por hemorragia de 1000 ml, que ameritó transfusión sanguínea.

En estudios nacionales, en donde se resolvió el embarazo molar principalmente con LUI¹⁰⁻¹² no se señalan complicaciones, excepto en lo informado en dos de ellos,^{10,20} donde se presentaron 28% y 11%

respectivamente de complicaciones hemorrágicas. EN esta revisión, los tres embarazos de más de 20 semanas fueron los únicos que presentaron hemorragias de 1000 ml o más (8.3%). Debe señalarse que otras complicaciones como la enfermedad trofoblástica persistente y un caso de mola invasora no constituyen complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico, sino más bien de otros factores de riesgo tales como el tamaño uterino mayor para la edad gestacional, la edad materna mayor de 40 años, niveles altos de hCG, mola de repetición y otros.^{3,17}

De las siete mujeres que desarrollaron enfermedad trofoblástica persistente, seis fueron satisfactoriamente tratadas con quimioterapia, una de ellas no respondió a tres ciclos de quimioterapia y se

procedió a realizar HTA. La frecuencia de esta complicación en el presente estudio fue de 19.4%, cifra similar a lo informado en otros estudios nacionales e internacionales.^{3,13,19}

Como parte de la vigilancia postevacuación de la mola y para prevenir un nuevo embarazo, que pudiera confundirse con un tumor trofoblástico gestacional persistente, todas las mujeres recibieron algún método anticonceptivo: 24 de ellas usaron anticonceptivo oral combinado, tres usaron preservativo, una implantes subdérmicos, otra inyectable mensual, una HTA, una métodos naturales y en cinco casos no se registró el método. Puede apreciarse que el método anticonceptivo de elección es el anticonceptivo oral combinado, por su elevada eficacia y el buen control

del ciclo menstrual, lo que permite al clínico la adecuada evaluación de la actividad trofoblástica.

■ CONCLUSIÓN

La AMEU, para la evacuación del embarazo molar, es un procedimiento seguro y efectivo aún en los casos de edad gestacional avanzada. En éstos se recomienda el uso de dos jeringas de Karman en forma alterna, sin extraer la cánula del útero, para abreviar el tiempo de evacuación. La AMEU puede constituir el método único de evacuación, con tan buenos resultados como la AMEU+LUL.

■ RECONOCIMIENTOS

Los autores agraden la colaboración de las enfermeras Ma. Elena Guevara Reyes y Lourdes Pérez Escobar.

Referencias

- Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Luveno KS, Gilstrap LC. *Williams Obstetrica*, 4ª ed; Editorial Masson, México, 1996; pp 741-43.
- Instituto Nacional de Perinatología: Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología, México, 1998; pp 81-7.
- De Cherney AH, Pernoll ML. *Diagnóstico y tratamiento Gineco-Obstetrica*, 7ª ed; Editorial El Manual Moderno, México, 1997; pp 1227-34.
- Creasy RL, Resnik R. *Maternal Fetal Medicine. Principles and Practice*, 3ª ed. Editorial WB Saunders Company, EUA; 1994; pp 1120-2.
- Scott JR, DiSaia PJ, Hammond ChB, Spellacy WN. *Tratado de Obstetricia y Ginecología de Danforth*, 6ª ed. Editorial Mc Graw Hill-Interamericana; México; 1990; pp 1196-7.
- Karman H, Potts M: Very early abortion using a syringe as a vacuum source. *Lancet* 1972; 1: 1051-52.
- Yordi L, Leonard AH Winker G. Guía práctica para la aspiración manual endouterina. IPAS Women's Health Initiatives 1995; Carrboro, NC. EUA.
- Baird TL, Gringle RE, Greenslade FC. MVA in the treatment of incomplete abortion. Clinical and programatic experience. IPAS Women's Health Initiatives 1995; Carrboro NC. USA.
- Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994; 39(3): 155-62.
- Panduro-Barón JG, Lagos-Trujillo J, González-Hernández AC, Amezcua-Guevara G. Mola hidatidiforme en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara. *Ginec Obst Mex* 1994; 62: 197-200.
- Walls-Rodríguez RJ, Delgado-Rosas A, Rivera-Miramontes JJ. Enfermedad trofoblástica gestacional. Prevalencia y características epidemiológicas en el Centro Médico IMSS Torreón. *Ginec Obstet Mex* 1991; 59: 134-7.
- Zarain-García AJ, Gamboa J, González E, Ayala AR: Frecuencia y control terapéutico de la enfermedad trofoblástica gestacional. *Ginec Obstet Mex* 1986; 54: 8-11.
- Lira-Plascencia JL, Tenorio-González F, Gómezpedroso-Rea J, Novoa-Vargas A, Aranda-Flores C, Ibarra-Ochoa F. Enfermedad trofoblástica gestacional. Experiencia de 6 años en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginec Obst Mex* 1995; 63: 478-82.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational Trophoblastic disease. *Cancer* 1995; 76(10): 2079-85.
- Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial molar pregnancy. *J Reprod Med* 1994; 39(3): 139-46.
- Bracken MB. Incidence and etiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 1123-35.
- DiSaia PJ, Creasman WT. *Oncología Ginecológica Clínica*, 4ª ed. Editorial Mosby Doyma, 1994; 210-19.
- Lara RR, Torres RA, Corona BG, Di Castro P. Aspiración manual endouterina para el tratamiento del aborto incompleto. *Ginec Obstet Mex* 1997; 65: 101-6.
- Soper JT. Surgical Therapy for Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med* 1994; 39(3): 168-74.
- Quiñones ZC. Mola Hidatiforme. Aspectos Clínicos, incidencia y factores de riesgo. *Ginec Obst Mex* 1995; 63: 391-4

La distribución del tejido adiposo y los niveles séricos de insulina en la mujer obesa que desarrolla diabetes mellitus gestacional

■ Dr. Juan Carlos Martínez-Chéquero*; Dr. Sergio Fiorelli Rodríguez**; Dr. C. Emiro Morán V.*; Dr. José Francisco Arreola Ortiz*

■ RESUMEN

La obesidad se ha considerado uno de los principales factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus gestacional (DMG). El objetivo de este trabajo fue comparar la distribución del tejido adiposo y los niveles séricos de insulina en pacientes obesas que desarrollaron DMG con respecto a obesas que no la presentaron. Se estudiaron 20 pacientes obesas durante el embarazo (24-28 semanas) y el posparto (6 semanas) para evaluar la existencia de DMG mediante una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral (PTGO) obteniéndose muestras sanguíneas a los 0, 60, 120 y 180 minutos. A partir de esos resultados las pacientes se asignaron a dos grupos ($n=10$), el primero incluyó a quienes desarrollaron DMG y el otro grupo a las que no la presentaron. Las muestras se centrifugaron y en una alícuota de suero se determinó la concentración de glucosa mediante la técnica de glucosa-oxidasa y la parte restante se congeló a -20°C hasta la determinación de insulina mediante radioinmunoanálisis. Se determinó durante el embarazo el índice subescapular/tricipital (IST) y en el posparto el IST y el índice cintura/cadera (ICC), con el fin de determinar la distribución del tejido

adiposo en cada uno de los grupos. Se encontró que todas las pacientes que desarrollaron DMG tuvieron distribución del tejido adiposo en el segmento superior, mientras que de las pacientes que no presentaron DMG, seis tuvieron distribución superior y cuatro inferior ($p<0.047$). Los niveles séricos de insulina durante el embarazo de las pacientes con DMG fueron significativamente mayores ($p<0.01$) que los de las obesas sin DMG. El IST durante el embarazo correlacionó significativamente con el mismo índice en el posparto ($r=0.77$, $p<0.00003$), así como con el ICC ($r=0.61$, $p<0.0001$). También el IST durante el posparto correlacionó significativamente con el ICC ($r=0.53$, $p<0.0007$). En lo referente a: raza, edad, multiparidad, estrato socioeconómico, antecedentes hereditarios de diabetes mellitus no dependiente de insulina y porcentaje de obesidad dentro y fuera del embarazo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En conclusión la distribución del tejido adiposo durante el embarazo y el posparto es de características similares en cada paciente y la localización del tejido adiposo en el segmento superior es una característica asociada al desarrollo de DMG.

(Martínez Ch, J. C., y col: La distribución del tejido adiposo y los niveles séricos de insulina en la mujer obesa que desarrolla diabetes mellitus gestacional. Ginec Obst Mex 1999; 67: 442).

SUMMARY

Obesity has been mentioned as a major risk factor to develop gestational diabetes mellitus (GDM). In this work the main purpose was to compare the distribution of body fat tissue and insulin serum levels in obese women suffering GDM. Twenty obese pregnant patients, ten with GDM and ten non-diabetic control subjects were selected. To define the body fat distribution the following anthropometric indexes were performed: subscapular/triceps skinfold index (STI) during pregnancy (24-28 weeks) and STI plus waist/hip ratio (WHR) in postpartum (6 weeks). The two obese groups were evaluated through an oral glucose tolerance test, taking blood at 0, 60, 120 and 180 minutes; after centrifugation glucose serum levels were measured immediately by the glucose oxidase technique and the rest of the sample was kept frozen at -20°C until insulin determinations by radioimmunoassay. The ten patients with GDM presented upper body fat

Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala". IMSS, México, D.F.

* Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. **Servicios de Medicina Interna.

segment distribution, while among those without GDM, only six had this last feature and four were found with lower body fat segment distribution ($p < 0.047$). Insulin serum levels in GDM group were higher than in women without GDM ($p < 0.01$). The STI during and after pregnancy correlated positively ($r = 0.77$, $p < 0.00003$) and also with WHR ($r = 0.61$, $p < 0.0001$). There was correlation between STI and WHR both measured in postpartum ($r = 0.52$, $p < 0.0007$).

(Martínez Ch, J. C., y col: *The distribution of adipose tissue and serum levels of insulin in the obese woman who develops gestational diabetes mellitus*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 442).

La diabetes mellitus (DM) es una complicación común del embarazo. Aproximadamente el 2-3% de los embarazos son afectados por DM; 90% de esos casos representan diabetes mellitus gestacional (DMG) y el 10% restante DM previa al embarazo.¹ La coexistencia de DM y embarazo era difícil observarla antes del advenimiento de la insulina por las fatales consecuencias para la madre y el feto. Con el empleo de la insulina, las perspectivas para el binomio han mejorado notablemente; sin embargo, la mortalidad fetal continúa siendo dos a cinco veces mayor que en la población general.² Además 6 a 13% de los hijos de madres diabéticas presentan malformaciones congénitas,³ tres o cuatro veces más que las no diabéticas.^{1,3}

No obstante que la mortalidad neonatal ha decrecido, la frecuencia de malformaciones se ha mantenido igual. Una complicación importante para el producto es la

macrosomía,⁴ la cual se presenta en aproximadamente el 43% de los casos.³ El diagnóstico de DMG también es importante para la madre por el pronóstico, ya que si bien el 98% presentan niveles de glucosa normales en el puerperio, se ha mencionado que a los 10 años de seguimiento el 45% presentan DM franca y a los 16 años el 60%.⁵ Por otra parte, siendo la DMG un padecimiento que aparece en el embarazo y sabiendo que los accidentes obstétricos son más frecuentes cuando se presenta dicha entidad, en ocasiones éstos suelen ser la primera manifestación del trastorno metabólico, informándose tasas de mortalidad fetal de 12 a 48% cuando no se realiza un diagnóstico y manejo oportuno.⁶ Los principales factores que parecen influir en el desarrollo de DMG son edad, raza, multiparidad, estrato socioeconómico y obesidad.⁷ Sin embargo, en algunas poblaciones casi la mitad de las pacientes con DMG carecen de factores de riesgo específicos.⁸ En lo referente a la obesidad, suele definirse como la presencia de una cantidad anormalmente aumentada de tejido adiposo.⁹ Pero esta es difícil de medir clínicamente siendo objeto de discusión el punto divisorio entre normalidad y obesidad, más aún en el embarazo. Lo cierto es que la obesidad se acompaña de muchas consecuencias adversas para la salud en proporción directa con su magnitud, en diversos trabajos se acepta que índices de masa corporal (IMC) mayores a 27 en las mujeres se asocian con un incremento de dichos riesgos. Este tema se complica por el reconocimiento reciente de que el tipo de distribución corporal del tejido adiposo tiene consecuencias metabólicas y es un factor importante. Así, la dis-

tribución del tejido adiposo localizada en el abdomen (segmento superior) se asocia con hipertensión arterial, cardiopatía y DM.¹⁰ Durante el embarazo la respuesta materna a los alimentos se caracteriza por hiperinsulinemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y sensibilidad disminuida a la insulina, principalmente como consecuencia de la producción de hormonas placentarias tales como los estrógenos, el lactógeno placentario, glucagon y cortisol, condicionando un marcado efecto diabético,¹¹ y en segunda instancia debido a la disminución en el transporte de glucosa al interior de la célula por una alteración posreceptor.¹² El objetivo de este trabajo fue comparar la distribución del tejido adiposo y los niveles séricos de insulina en las pacientes obesas que desarrollaron DMG con respecto a obesas que no presentaron DMG.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, la Consulta Externa del Servicio de Ginecología Endocrina y el Laboratorio Clínico del Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se compararon un grupo de estudio constituido por 10 pacientes obesas que desarrollaron DMG y un grupo testigo de 10 pacientes obesas sin DMG y con embarazo normal. Se consideró obesidad durante el embarazo cuando existió un incremento ponderal mayor a 20% del esperado para la talla y la edad gestacional,^{11,13} en tanto que fuera del embarazo se valoró de acuerdo a un IMC mayor de 27;¹¹ dichos valores se tomaron en cuenta puesto que se considera que un peso relativo de 20% por arriba del deseable

Tabla I

Comparación entre pacientes con y sin diabetes mellitus gestacional

	DMG 29.4 ± 5.1	NO DMG 29.0 ± 4.4	p
Edad (M ± DE)			N.S.
Antecedentes hereditarios de DMNDI	7	6	N.S.
Multiparidad	2	4	N.S.
Obesidad en el embarazo (porcentaje)	31.3 (26.3-42.0)	30.9 (23.3-46.1)	N.S.
IMC	29.8 (27.5-34.0)	29.7 (28.0-34.0)	N.S.
Distribución del tejido adiposo			
- Segmento superior	10	6	<0.047
- Segmento inferior	0	4	
Niveles de insulina			
- Embarazo	221.7 (125.1-367.7)	105.4 (61.0-269.8)	<0.01
- Posparto	54.2 (26.8-94.8)	51.8 (23.4-98.2)	N.S.
Concentraciones de glucosa			
- Embarazo	152.5 (143.7-271.2)	113.8 (100.2-132.5)	<0.001
- Posparto	102.0 (63.0-158.0)	98.6 (76.2-122.7)	N.S.

Las cifras de obesidad, índice de masa corporal, concentración de insulina y glucosa expresan la mediana y su intervalo.

N.S. No significativo.

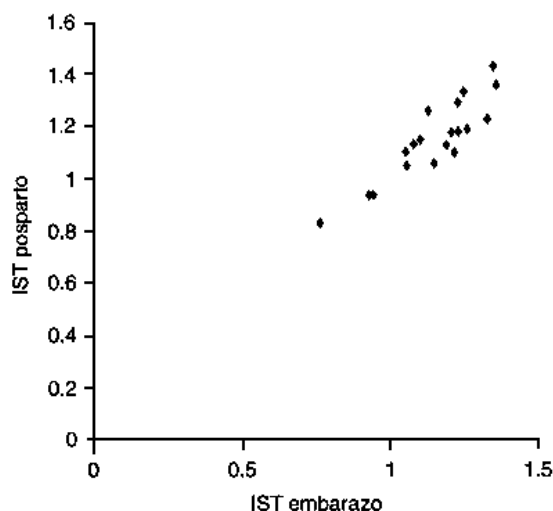
es equivalente a un IMC de 27.¹⁴ La distribución del tejido adiposo durante el embarazo se evaluó de acuerdo al índice subescapular/tricipital plicómetro, donde un IST igual o mayor a uno correspondió a una distribución del tejido adiposo localizado en el segmento superior. En tanto que fuera del embarazo se evaluó además del IST mencionado, mediante el índice cintura/cadera (ICC) que resulta de dividir la circunferencia mínima de la cintura entre la circunferencia máxima de la cadera, ambas obtenidas mediante el uso de una cinta métrica metálica. Un valor igual o mayor a 0.85 correspondió a una distribución del tejido adiposo localizada en el segmento superior.^{10,15} Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral con 100 gramos entre las 24-28 semanas de embarazo y se repitió a las seis semanas posparto, en ambas ocasiones se tomaron muestras de sangre a las pacientes a los 0,60,120 y 180 minutos. Las muestras se

centrifugaron y del suero obtenido una parte se procesó en ese momento para obtener los valores de glucosa mediante la técnica de glucosa-oxidasa, la parte restante se congeló a -20°C hasta el momento del análisis en el que se determinó la insulina por radioinmunoanálisis de doble anticuerpo.¹⁶ Se consideró DMG cuando se encontraron dos o mas valores alterados de acuerdo a los criterios de O'Sullivan-Mahan para el embarazo y cuando se encontraron todos los valores dentro de cifras normales fuera de él.^{17,18} El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo a una fórmula de comparación de dos grupos a través de sus proporciones. Los resultados de los valores de insulina de cada uno de los grupos se compararon entre sí a través de la prueba U de Mann-Whitney, mientras que la proporción de casos con obesidad del segmento superior e inferior con y sin DMG se analizó mediante la prueba exacta de Fisher al igual que los antecedentes hereditarios

para DM y la multiparidad. La edad entre ambos grupos se analizó mediante la prueba "t" de Student. Al comparar la correlación entre el ICC y el IST se utilizó el coeficiente de correlación de rangos de Kendall.

■ RESULTADOS

Obesidad y distribución del tejido adiposo. Al comparar el porcentaje de obesidad en el embarazo se encontraron valores entre 26.3% y 42.0% con una mediana de 31.3% de obesidad en las pacientes que desarrollaron DMG. En el otro grupo los porcentajes de obesidad oscilaron entre 23.3% y 46.1% con una mediana de 30.9%, no encontrando diferencia estadísticamente significativa al confrontar ambos grupos. En el posparto se confirmó la característica de obesidad en todas las pacientes, encontrando que quienes desarrollaron DMG tuvieron un IMC que fluctuó entre 27.5 y 34.0% con una mediana de 29.8 kg/m², mientras que las obesas que no desarrollaron DMG tuvieron valores entre 28.0 y 34.0 con una mediana de 29.7 kg/m², no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Todas las pacientes obesas que desarrollaron DMG (n=10), tuvieron una distribución del tejido adiposo en el segmento superior, mientras que de las que no presentaron DMG (N=10), seis tuvieron una distribución en el segmento superior y cuatro en el segmento inferior (p<0.047) (Tabla I). Cuando se correlacionó el IST en el embarazo y el posparto se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa (r=0.77, p10.00003) (Figura 1). También se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre el IST en el embarazo y el ICC en el posparto

Figura 1

Correlación entre el índice subescapular/tricipital durante el embarazo y posparto.
Se observa una muy alta correlación, estadísticamente significativa ($r=0.77$; $p<0.0003$).

($r=0.61$, $p<0.0001$) (Figura 2). Todas las pacientes conservaron la misma distribución del tejido adiposo al compararlas en el embarazo y el posparto. Al comparar el IST y el ICC durante el posparto se encontró una correlación estadística significativa entre ambas variables $r=0.63$, $p<0.0007$ (Figura 3).

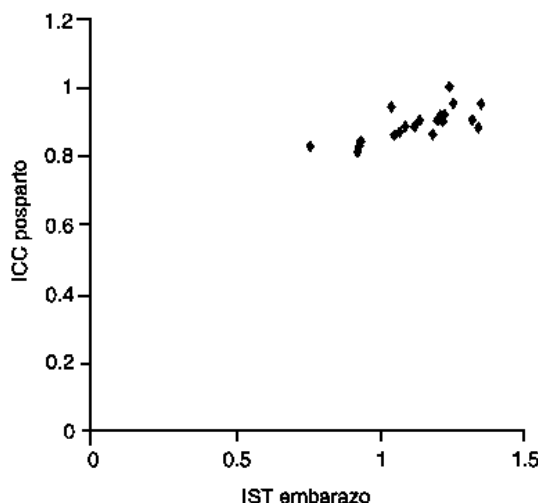
Niveles séricos de insulina

La sumatoria de las concentraciones séricas de insulina en respuesta a una PTGO dividida entre los tiempos de la prueba variaron entre 125.1 y 367.7 $\mu\text{U}/\text{mL}$ con una mediana de 221.7 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en las embarazadas que desarrollaron DMG, mientras que las que no presentaron DMG tuvieron valores de insulina entre 61.0 y 289.8 $\mu\text{U}/\text{mL}$ con una mediana de 105.4 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Al comparar ambos grupos se apreció que quienes tuvieron DMG

presentaron niveles de insulina significativamente mayores ($p<0.01$) que los del otro grupo. Cuando se compararon las concentraciones de insulina entre ambos grupos durante el posparto no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa (Figura 4, Tabla I).

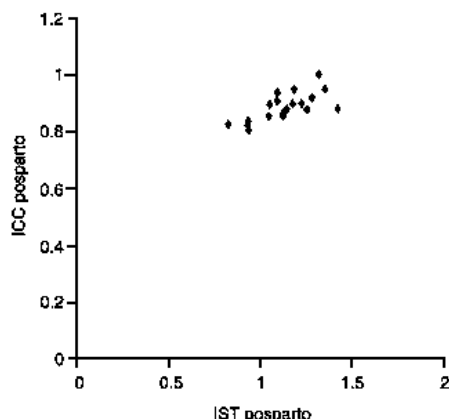
Concentraciones de glucosa en suero

La suma de los valores de glucosa en suero en respuesta a una PTGO durante el embarazo dividida entre todos los tiempos variaron entre 143.7 y 271.2 mg/dL , con una mediana de 152.5 mg/dL en quienes desarrollaron DMG, en tanto que los valores de las obesas sin DMG fluctuaron entre 100.2 y 132.5 mg/dL con una mediana de 113.8 mg/dL encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p<0.001$). En

Figura 2

Correlación entre el índice subescapular/tricipital en el embarazo y el índice cintura/cadera en el posparto

Se aprecia una alta correlación estadísticamente significativa ($r=0.61$; $p<0.0001$).

Figura 3

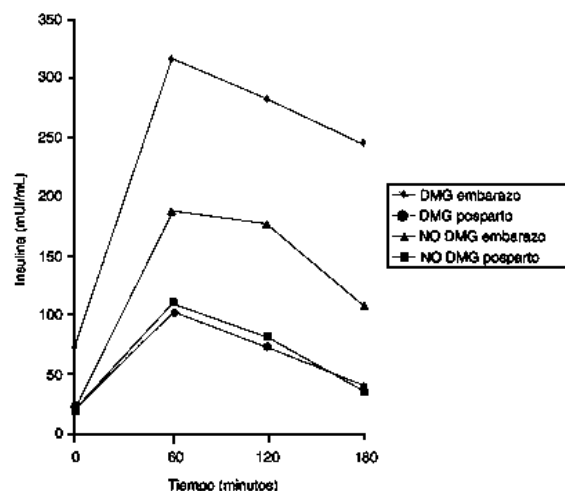
Correlación entre el índice subescapular/tricipital y el índice cintura/cadera en el posparto. Se observa una correlación estadísticamente significativa ($r=0.53$; $p<0.0007$).

el posparto no se hallaron diferencias entre los dos grupos (Figura 5, Tabla I).

En este trabajo se encontró que la distribución predominantemente localizada en el segmento superior de la mujer obesa se asoció con el desarrollo de DMG, ya que todas las mujeres que presentaron dicho trastorno tuvieron la distribución mencionada. Este hallazgo clínico tiene importancia ya que si bien se ha reconocido a la obesidad como factor de riesgo para la DMG,⁷ la distribución corporal del tejido adiposo selecciona adicionalmente dentro de las mujeres obesas a las que tienen distribución superior como la mayor riesgo para DMG. Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren este riesgo para la presentación de DMG lo que deberá confirmarse en estudios epidemiológicos por los beneficios de este hallazgo para las pacientes, la evolución de sus embarazos, sus productos y la disminución de los recursos humanos y materiales de

las instituciones al detectar con mayor antelación poblaciones con un riesgo incrementado para el de-

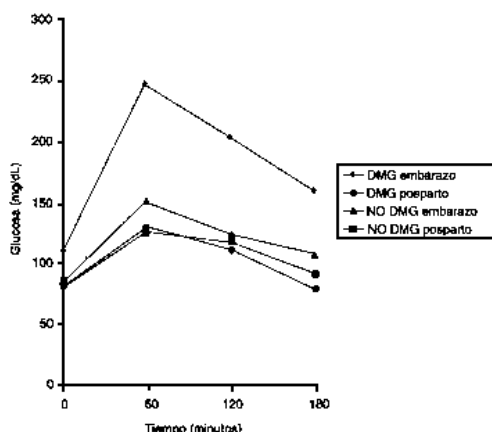
arrollo de DMG. Al evaluar los cambios que sufre la obesidad y la distribución del tejido adiposo por el embarazo, se observó que todas las pacientes independientemente del grupo al que pertenecieron, conservaron su condición de obesidad y su misma distribución del tejido adiposo al compararlas durante el embarazo y el posparto. Por esta razón, estos hallazgos confirman el valor de las tablas de referencia que se utilizaron en el presente estudio sobre el peso durante la gestación,¹³ reafirmando la validez de considerar el 20% por arriba de los pesos mencionados de acuerdo a la talla y edad gestacional como obesidad, porque todas las pacientes clasificadas como obesas durante el embarazo de acuerdo a esas tablas se encontraron obesas en el posparto con relación al IMC. El uso de la medición de los pliegues cutáneos durante el

Figura 4

Niveles séricos de insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa en pacientes con y sin diabetes mellitus gestacional, en el embarazo y posparto.

Se aprecia claramente una mayor concentración de insulina al comparar ambos grupos durante el embarazo, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.01$).

Figura 5



Niveles séricos de glucosa durante la prueba de tolerancia a la glucosa en pacientes con y sin diabetes mellitus gestacional, en el embarazo y posparto.

Se observa una mayor concentración de glucosa durante el embarazo de las pacientes con diabetes mellitus gestacional con respecto a las no diabéticas ($p < 0.001$).

embarazo para clasificar la distribución del tejido adiposo en el embarazo y el posparto resultó adecuada ya que se obtuvieron altos valores de correlación al comparar la medición de pliegues cutáneos con el ICC, lo que habla de la confiabilidad del procedimiento y aunado a su facilidad y bajo costo, podría agregarse a los auxiliares diagnósticos en la consulta prenatal. Por otra parte, las pacientes que desarrollaron DMG presentaron mayores niveles de insulina y glucosa que las obesas que no presentaron DMG. Previamente se ha encontrado que las obesas

con DMG tienen mayores niveles de insulina que las no obesas con embarazo normal,^{7,19} pero no se había comparado a las obesas con DMG contra obesas sin DMG. Esta observación también contrasta con la similitud entre los niveles de insulina cuando se compararon pacientes no obesas con DMG y mujeres con embarazo normal.⁷ También se observó en este estudio que las pacientes presentaron una mayor concentración de insulina durante el embarazo que en el posparto en ambos grupos, siendo mayor en las pacientes que desarrollaron DMG; sin embargo, al culmi-

nar el embarazo y estudiarlas nuevamente durante el posparto, se apreció que no había diferencias en los niveles séricos de insulina entre ambos grupos. Se ha mencionado que la paciente con DMG tiene mayor resistencia a la insulina y que el trastorno fundamental se localiza posterior a la unión de la insulina y el receptor¹² y no en la secreción disminuida de insulina como se ha dicho en estudios donde se midió la secreción de insulina durante los primeros minutos después de una carga intravenosa de glucosa y no durante toda la curva.²⁰ En nuestro estudio no se apreció disminución en la secreción de insulina en los diferentes tiempos de la curva. La DMG es un modelo clínico adecuado para tener una visión anticipada del desarrollo de DMNID por su corta duración confinada al embarazo, su gran similitud con la DMNID, así como la evidencia fisiopatológica y clínica del desarrollo ulterior de DMNIN en una proporción importante de pacientes que presentaron DMG.¹⁷ Esta etapa es una circunstancia única en la cual el organismo es puesto a prueba por las hormonas diabéticas del embarazo, dando como resultado una alteración fundamental en el metabolismo de los carbohidratos. Por todo ello, deberán realizarse mayores estudios durante este periodo con la finalidad de obtener un mayor conocimiento sobre la relación de la DMG, la obesidad y la DMNID.

Referencias

1. ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Int J Gynecol Obstet 1995; 48: 331.
2. Super DM, Edelberg SC, Philipson EH, Hertz RH, Kalhan SC. Diagnosis of gestational diabetes in early pregnancy. Diabetes Care 1991; 14: 288.
3. Freinkel N. Of pregnancy and progeny. Diabetes 1980; 29: 1023.
4. Schwartz R, et al. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. Diabetes Care 1994; 17: 640.
5. O'Sullivan JB. Establishing criteria for gestational diabetes. Diabetes Care 1980; 3: 437.
6. Corwin RS. Pregnancy complicated by diabetes mellitus in private practice: A review of the years. Am J Obstet Gynecol 1979; 134: 156.

7. Hollingsworth DR, Vaucher Y, Yamamoto TR. Diabetes in pregnancy in mexican americans. *Diabetes Care* 1991; 14: 695.
8. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 557.
9. Drenick EJ. Definition and health consequences of morbid obesity. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 963.
10. Kissebah AH, Videlingum N, Murray R, et al. Relation of body-fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254.
11. Caro JF. Insulin resistance in obese and non obese man. *J Clin endocrinol Metab* 1991; 73: 4.
12. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 341.
13. Arroyo P, Casanueva E, Reynoso M. Peso esperado para la talla y la edad gestacional. Tablas de referencia. *Ginecol Obstet Mex* 1985; 53: 227.
14. Van Itallie TB. Health implication of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985; 103: 983.
15. Going S, Going J. Body composition. *Diabetes Forecast* 1993; 46: 33.
16. Yalow SR, Berson SA. Assay plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 1959; 184 (suppl 21): 1648.
17. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278.
18. National diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1038.
19. Köhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. *Diabetes* 1991; 40(suppl. 2): 18.
20. Carvalheiro M, Fagulha I, Fagulha A, Gomes L, Pavia S, et al. Insulin sensitivity, glucose effectiveness and insulin secretion in south european women with diabetes mellitus gestational (GDM). A minimal model analysis. *Abstect, Te Endocrine Society*. June 1996: p. 974.

Agresión sexual en adolescentes. Estudio epidemiológico

■ Dr. Hugo Martínez-Ayala*; Dr. Luis Alberto Villanueva**; Dr. Carlos Torres***; Dr. Enrique García-Lara****

■ RESUMEN

La agresión sexual constituye un problema social y de salud pública de gran magnitud. En la Ciudad de México 50% de las víctimas de violación son menores de 20 años. El objetivo de este estudio es describir las características de la violación en adolescentes a través del análisis de la víctima, el agresor, las circunstancias asociadas, frecuencia y tipo de enfermedades de transmisión sexual (ETS) y embarazo secundario a violación. Se evaluaron 213 pacientes atendidas en la clínica para la atención de víctimas de abuso sexual, divididas en dos grupos: adolescentes y no adolescentes. Los resultados demuestran que existen variaciones en el patrón de la agresión sexual entre ambos grupos. En las adolescentes, 53.9% de los agresores son conocidos de la víctima y la agresión ocurre principalmente en el medio domiciliario. La adquisición de una ETS ocurrió en 20% de pacientes y el embarazo en 10%. Las víctimas de abuso sexual deben recibir atención médica y psicológica de manera inmediata.

Palabras clave: violación, violencia, adolescencia.

(Martínez A. H., y col. *Agresión sexual en adolescentes. Estudio epidemiológico. Ginec Obst Mex* 1999; 67: 449).

■ SUMMARY

Sexual assault is an enormous social and public health problem. Most victims are young women. The aim of this study was to describe the characteristics of this crime in adolescents. The study involved 213 patients separated in two subgroups: adolescents and non adolescents. In adolescents, much of this violence is perpetrated by an acquaintance or relative. The frequency of sexually transmitted diseases was 20% and rape-related pregnancy was identified in 10% of victims. All victims of sexual assault must be encouraged for both medical and psychological evaluation.

Key words: Rape, violence, adolescence.

(Martínez A. H., y col. *Sexual aggression in adolescents. Epidemiological study. Ginec Obst Mex* 1999; 67: 449).

La agresión sexual como expresión de la violencia contra la mujer constituye un problema social y de salud pública de gran magnitud. Se encuentra asociado con graves implicaciones en las esferas médicas y psicológicas, y tiene repercusiones inmediatas y en el largo plazo a nivel individual y familiar. Además de las lesiones físicas, las mujeres víctimas de agresión sexual desarrollan síntomas de ansiedad, depresión, pérdida de autoestima, aislamiento y alto riesgo para consumo de drogas y alcohol.¹

En el origen de la violencia sexual se ha reconocido ampliamente la participación de factores socioculturales. Un sistema de desigualdad social de las mujeres y los niños, permite explicar que sean estos los individuos más vulnerables a la violencia intrafamiliar y sexual.²

Es difícil determinar con precisión la magnitud del problema debido a que, la mayoría de los estudios existentes provienen de registros judiciales o de los informes de centros de asistencia especializada. La violación es uno de los delitos que menos se comunica debido a los sentimientos de culpa,

Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud.

* Jefe del Departamento de Obstetricia.

** Investigador Asociado en la Subdirección de Ginecología y Obstetricia.

*** Médico Adscrito. Ginecología y Obstetricia.

**** Subdirector de Ginecología y Obstetricia

humillación, miedo a represalias del agresor y, falta de credibilidad y desilusión del sistema judicial. La ausencia de conocimiento de las múltiples variables que intervienen en este fenómeno impide emprender vías de solución.

En Estados Unidos de América en 1988 ocurrieron 92 486 denuncias policíacas por violación femenina, sin embargo, se considera que esta cifra corresponde a la mitad o menos de los casos reales. Diversos estudios epidemiológicos han revelado que al menos 20% de las mujeres adultas, 15% de mujeres jóvenes y 12% de las adolescentes han experimentado alguna forma de abuso sexual. Las incidencias anuales informadas varían desde 29 a 80 víctimas de violación por cada 100,000 habitantes.³

En la ciudad de México, se tiene conocimiento de acuerdo a las denuncias realizadas en la Procuraduría General de Justicia del Distrito Federal, de 3.4 violaciones diarias, con una incidencia informada en 1993 de 7.5 por cada 100,000 habitantes. Las cifras reales seguramente deben de ser superiores, considerando que hasta el 62.1% de los agresores son conocidos de la víctima y de éstos en cerca de la mitad de los casos se trata de un familiar cercano. De acuerdo con los resultados de un estudio realizado en una institución de atención especializada en violencia intrafamiliar y sexual de la ciudad de México el 50% de las víctimas de violación es menor de 20 años.⁴

Reconociendo que la violación conduce a trauma emocional, embarazos no deseados, lesiones físicas, adquisición de enfermedades de transmisión sexual (ETS) incluyendo el SIDA y que puede culminar en la muerte de la mujer, es un problema que demanda un

conocimiento preciso de los elementos involucrados con el objeto de establecer programas preventivos, de limitación del daño y rehabilitación de las mujeres víctimas de violencia sexual.

El objetivo de este estudio es describir las características de la violación en adolescentes, partiendo de cinco elementos de análisis: la víctima, el agresor, las circunstancias asociadas, frecuencia y tipo de enfermedades de transmisión sexual y frecuencia del embarazo secundario a violación.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron 213 pacientes en la clínica para la atención de víctimas de abuso sexual del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", referidas del Centro de Terapia de Apoyo para Víctimas de Abuso Sexual de la Procuraduría General de Justicia del Distrito Federal, en el periodo comprendido del 1° de enero al 31 de diciembre de 1995.

Para los fines de este estudio se adoptó la definición de la Organización Mundial de la Salud que señala que la adolescencia ocurre entre los 10 y los 19 años de edad. Para determinar si los resultados obtenidos en el estudio corresponden a características propias del grupo adolescente, se utilizó un grupo control constituido por mujeres mayores de 20 años, atendidas en el mismo periodo.

Para el análisis de los resultados, las pacientes fueron separadas en dos grupos: adolescentes y no adolescentes (<20 años). La recopilación de la información se realizó en el empleo de una encuesta semiestructurada con preguntas abiertas y cerradas.

El diagnóstico de embarazo se realizó mediante la cuantificación sérica de la subunidad β de la hor-

mona gonadotropina coriónica y un ultrasonograma pélvico. El diagnóstico de ETS se efectuó a través del diagnóstico clínico de las lesiones evidentes, cultivo de secreción cervico-vaginal-uretral, citología cervico-vaginal, VDRL y ELISA para el diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El análisis de los datos se realizó mediante relaciones porcentuales de las variables independientes. Para determinar las diferencias entre las proporciones de los grupos adolescente y control se realizaron las pruebas de χ^2 y la prueba de z . Se consideró una diferencia como estadísticamente significativa con un valor de $P < 0.05$.

■ RESULTADOS.

En el periodo comprendido del 1° de enero al 31 de diciembre de 1995 fueron atendidas 213 pacientes en la clínica para la atención de víctimas de abuso sexual del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". De ellas el 54% ($n=115$) correspondieron a menores de 20 años y el 46% ($n=98$) a mayores de 20 años. La violación, entendiéndola cuando el agresor realiza la cópula por medio de la violencia física o moral, ocurrió en 106 de las adolescentes y en 95 de las mujeres del grupo no adolescente.

El grupo adolescente se distribuyó proporcionalmente en tres subgrupos: 10-13 años, 14-16 años y 17-19 años. Mientras que en el grupo no adolescente el 72.4% de las mujeres se encontraba entre los 20-29 años de edad.

En relación al estado civil el 100% de las adolescentes eran solteras en comparación al grupo mayor de 20 años en las que el 68.2% eran solteras y el 24.5% se encontraban casadas o en unión

Tabla I

Características de las mujeres víctimas de abuso sexual

	Adolescentes (n=115)	No adolescentes (n=98)
Estado civil*		
Soltera	115 (100%)	67 (68.4%)
Casada-Unión libre	0	24 (24.5%)
Separada	0	5 (5.1%)
Viuda	0	2 (2.0%)
Ocupación**		
Estudiante	71 (61.7%)	12 (12.2%)
Empleada	21 (18.3%)	64 (65.3%)
Hogar	23 (20.0%)	22 (22.5%)

* χ^2 ; $P < 0.001$ ** χ^2 ; $P < 0.001$.

libre ($P < 0.001$). Al analizar la ocupación de las pacientes, se encontró una mayor proporción de estudiantes en las adolescentes (61.7%) en relación a 12.2% del grupo no adolescente, en el que predominan las mujeres que trabajan fuera del hogar ($P < 0.001$) (Tabla I).

En el grupo adolescente 19 pacientes habían iniciado vida sexual, en comparación a 64 en el grupo mayor de 20 años. De las adolescentes con vida sexual sólo dos practicaban alguna técnica anticonceptiva, en comparación a la mitad de las no adolescentes ($P < 0.001$).

En relación al agresor, en 62.2% de los individuos se trataba de hombres con edades comprendidas entre 19 y 30 años, y en 21.6% entre 31 y 40 años. Se trataba de un conocido, familiar o amigo de la víctima adolescente en el 53.9% de los casos y en 31.6% de los delitos cometidos en mayores de 20 años ($P = 0.002$). En 77.4% de las agresiones en adolescentes y en el 84.7% de las cometidas en no adolescentes, se trató de un agresor ($P = 0.545$) (Tabla II).

La adolescente fue agredida más frecuentemente en su domicilio

(33%) en comparación al grupo de mujeres no adolescentes (12.2%), quienes fueron principalmente agredidas en terrenos baldíos o en la vía pública ($P < 0.001$). El turno en el que ocurrieron la mitad de las violaciones en adolescentes fue el nocturno (46.1%) y 37.4% en la tarde, mientras que en el grupo mayor de 20 años, dos tercios de los delitos ocurrieron en la noche (61.2%) y en menor proporción en la tarde y en la mañana ($P < 0.05$).

En relación al tipo de agresión, la mayor proporción correspondió a la introducción del pene por vía vaginal, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos ($P = 0.531$). La amenaza verbal o el uso de un arma como recurso de intimidación fue empleado en el 69.6% de los casos en adolescentes y en 85.7% en la mayores de 20 años ($P = 0.05$). Entre

las pacientes que recibieron algún tipo de amenaza, fue exclusivamente verbal en 33.9% de las adolescentes en comparación a 26.5% de las mayores de 20 años, entre las que se presentó el apoyo con un arma de fuego en 32.7% de los casos en comparación con 21.7% del grupo adolescente (Tabla III). En relación a lesiones físicas se encontraron contusiones en 33.8% de las adolescentes en comparación con 56% de las no adolescentes ($P = 0.007$). En dos casos del grupo no adolescente se registró el homicidio de la pareja de la víctima, cometido por el agresor. Se recurrió a la administración de drogas en 7.8% de las adolescentes y en 9.2% de las no adolescentes, sin demostrarse alguna diferencia entre grupos ($P = .905$).

En 21.2% de las adolescentes se encontró algún tipo de ETS, en comparación a 17.7% de las mayores de 20 años ($P = 0.737$). De las ETS, la más frecuente en adolescentes fue la infección por *Gardnerella vaginalis* y en el grupo no adolescente fue la infección por *Trichomona vaginalis*. En ningún caso se registró infección por VIH, aún en el estudio de seguimiento realizado seis meses después. En 12 casos de adolescentes se diagnosticó embarazo asociado a la violación (10.4%), en comparación a ocho del grupo de mayores de 20 años (8.2%). La distribución estacional

Tabla II

Relación de la víctima con el agresor

	Adolescentes (n=115)	No adolescentes (n=98)
Relación con la víctima*		
Familiar	23 (20.0%)	7 (7.1%)
Amigo	24 (20.9%)	13 (13.3%)
Conocido	15 (13.0%)	11 (11.2%)
Desconocido	53 (46.1%)	67 (68.4%)

* χ^2 ; $p < 0.005$

Tabla III

Características de la agresión

	Adolescentes	No adolescentes
Lugar de la agresión*		
Domicilio de la víctima	38 (33.0%)	7 (7.1%)
Domicilio del agresor	12 (10.4%)	9 (9.2%)
Centro de trabajo	4 (3.5%)	10 (10.2%)
Vehículo	8 (7.0%)	14 (14.3%)
Bosque/Parque	12 (10.4%)	4 (4.1%)
Vía pública/Baldío	22 (19.1%)	34 (34.7%)
Otro	19 (16.6%)	15 (15.3%)
Tipo de violación**		
Vaginal	64/106 (60.0%)	51/95 (53.68%)
Anal	2/106 (1.8%)	4/95 (4.2%)
Oral	3/106 (2.8%)	2/95 (2.1%)
Combinada	37/106 (34.9%)	38/95 (40.00%)
Arma***		
Blanca	16 (14.0%)	28 (26.5%)
De fuego	25 (21.7%)	32 (32.7%)
Intimidación verbal	39 (33.9%)	28 (26.5%)

* χ^2 ; $P < 0.001$ ** χ^2 ; $P = 0.531$. NS.*** χ^2 ; $P = 0.050$. NS. 20

del total de los casos fue como sigue: primavera, 25.8%; verano, 31%; otoño, 16.9%; invierno, 26.3%. La distribución por delegaciones de la ciudad de México y área metropolitana del Estado de México, demostró que el mayor número de agresiones se realizaron en Iztapalapa (30 casos), Gustavo A. Madero (21 casos), Tlalpan (21 casos), área metropolitana del Estado de México (21 casos), Álvaro Obregón (18 casos) y Benito Juárez (17 casos). En Milpa Alta, solo se registró un caso, presentando la menor frecuencia entre las diferentes delegaciones de la ciudad de México.

COMENTARIO

El análisis de los resultados de muestra que existen variaciones en el patrón de la agresión sexual de acuerdo al grupo etáreo al que pertenece la paciente. Como se espera, en el grupo de 13 a 19 años de edad, se trata de mujeres solteras, que aún no han iniciado vida sexual y principalmente estudiantes. En relación a las características

del agresor, en más de la mitad de los casos (53.9%) se trata de un conocido, amigo o familiar, lo que explica que la mayor parte de las agresiones se realizan en el domicilio de la paciente, sin predominio de horario pudiendo ocurrir en la tarde o en la noche. Bajo la condición de "familiaridad" en la que ocurre la agresión sexual, el principal instrumento de coacción es la agresión verbal, lo que no excluye el uso de un arma, a menudo de fuego, como apoyo. En este grupo fue menor la proporción de mujeres golpeadas.

Mientras que, en el grupo de mujeres mayores de 20 años, se trata principalmente de empleadas y aún cuando la mayoría son mujeres solteras, se observa que una cuarta parte de ellas viven en unión libre o casadas. En relación a las características del agresor, se trata en una alta proporción de desconocidos, que recurrieron al uso de un arma de fuego para intimidar a la víctima, la que fue golpeada en más de la mitad de los casos (56%). Al

considerar el sitio en el que se realizó la violación, 34.7% ocurrió en terrenos baldíos y en la vía pública. Es importante señalar que una de cada 10 agresiones ocurrieron en el centro de trabajo.

En ambos grupos el agresor corresponde a un hombre entre 19 y 40 años de edad, es decir se trata de hombres jóvenes en plenitud de fuerza física. En diferentes estudios realizados sobre el perfil del agresor se ha encontrado que se trata principalmente de hombres con baja escolaridad, subempleados o desempleados.

La frecuencia de ETS ocurrió en una de cada cinco pacientes del grupo adolescente y con una frecuencia ligeramente menor en el grupo no adolescente (17.7%).

El embarazo ocurrió en uno de cada 10 mujeres en el grupo adolescente y en uno de cada ocho del grupo mayor de 20 años. Los resultados de este estudio confirman los obtenidos por otros autores trabajando con poblaciones distintas y los de un estudio realizado en la ciudad de México.^{4,5}

Lo anterior permite considerar que la transmisión de modelos socioculturales en la familia y la pérdida de expectativas sociales, son elementos fundamentales en los programas de prevención de agresores. En los que resulta fundamental la participación de las instituciones educativas, incluyendo los medios de comunicación masiva. Reconociendo que, la violencia contra la mujer constituye una manifestación de relaciones de poder y de dominación de género y que la eliminación de todas las formas de discriminación contra la mujer contribuiría a eliminar la violencia contra ella.

Las mujeres que ha sido víctimas de abuso sexual deben recibir atención

médica y psicológica de manera inmediata para profilaxis antibiótica,⁶ anticoncepción de emergencia, y atención que limite el trauma emocional de la violación y las secuelas psicoló-

gicas a largo plazo.⁷ La coordinación de esfuerzos entre las instituciones judiciales y las de salud, permite la integración de grupos multidisciplinarios de trabajo especializado para

que las mujeres víctimas de abuso sexual se atiendan en forma oportuna y adecuada, dentro de un marco ético, con la calidad y humanismo que se requiere en estos casos.

Referencias

1. Hampton HL. Care of the woman who has been raped. *N Engl J Med* 1995; 332: 234-7.
2. Finkelher D. Abuso sexual al menor. Mex D.F., Editorial Pax-México, 1992:47-8.
3. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Violence against women: relevance for medical practitioners. *JAMA* 1992; 267: 3184-9.
4. De la Garza-Aguilar J, Díaz-Michel E. Elementos para el estudio de la violación sexual. *Salud Pública Mex* 1997; 39: 539-45.
5. Paupert JF, Domagalski LR. Epidemiology of adolescent sexual assault. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 867-71.
6. Jenny C, Hooton TM, Bowers A, et al. Sexually transmitted diseases in victims of rape. *N Engl J Med* 1990; 322: 713-6.
7. Holmes MH, Resnick HS, Frampton D. Follow-up of sexual assault victims. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 336-42.

Reconstrucción vaginal

■ Dr. Sebastián Carranza Lira*

■ RESUMEN

En este artículo se revisa la historia de la agenesia congénita de vagina, así como la evolución de las técnicas para la creación de una neovagina. Se comentan las ventajas y desventajas de las técnicas más utilizadas actualmente.

Palabras clave: agenesia vaginal, neovagina

(Carranza L., S. *Reconstrucción vaginal*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 454).

SUMMARY

This article reviews the congenital vaginal absence, as well as the evolution of the different techniques to construct a neo vagina. Also the advantages and disadvantages of the most used actual techniques are discussed.

Key words: vaginal agenesis, neovagina

(Carranza L. S. *Vaginal reconstruction*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 454).

La agenesia vaginal es conocida desde la antigüedad, la primera descripción la realizó Hipócrates en el libro titulado "Sobre la Naturaleza de la Mujer".¹ Posteriormente fue descrita en 1572, por Realdus Colombus.² Meyer en 1829, Rokitansky en 1838 y Küster

en 1910, definieron una entidad en la que la vagina estaba ausente y existía un útero rudimentario, posteriormente Hauser hizo evidente la frecuencia del problema,³ es por eso que en la actualidad la ausencia congénita de vagina, útero y trompas, se le conoce como síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser o simplemente síndrome de Rokitansky.³

Cabe mencionar que existen otras entidades congénitas en las que la vagina está ausente como es la insensibilidad a la acción de andrógenos.⁴

La vagina se forma de la participación variable del seno urogenital y el conducto de Müller,^{5,6} es por eso que la ausencia pueda ser completa o parcial. Y por lo tanto la mujer con esta malformación no puede tener un coito adecuado; además la malformación o ausencia uterina que se le asocia, le impide lograr un embarazo. En casos de malformación vaginal exclusiva, es posible la "conexión" entre la vagina neoformada y el útero, con la posibilidad de que logre un embarazo.^{7,8}

En otras condiciones tales como la cirugía oncológica en la que se pierde el espacio rectovaginal, o por secuela de radiación en la que el tejido pierde su vascularización, es necesario utilizar otro tejido con un aporte vascular propio para colocarlo en el sitio y así reconstruir la vagina.

Existen diversas técnicas para la construcción de una vagina, las

cuales pueden ser: no quirúrgicas, quirúrgicas y combinaciones de éstas.

Evaluación de la técnica de neovagina

A lo largo de la historia han sido múltiples las técnicas y variantes utilizadas para la creación de una vagina. A continuación se enuncia la evolución en el desarrollo de la técnica de neovagina: en 1716, Deha intentó por primera vez crear una vagina pero fracasó. Fue hasta 1817 que Dupuytren creó con éxito, un túnel en el tabique recto vaginal.⁶ En 1872, Hepner utilizó un colgajo pediculado y en ese mismo año, junto con Fogue, utilizaron piel, al igual que Abbe, en 1898.^{9,10} Baldwin, en 1904, utilizó injertos de doble asa de íleon; Wagner, en 1908, trasplantó fragmentos de sigmoides, y en 1910, Popoff empleó porciones de recto.¹⁰ Schubert, en 1911, utilizó sin éxito fragmentos de recto sigmoides y Albrecht, en el mismo año, los utilizó exitosamente. En 1912, Stoeckel y Richter intentaron recubrir el túnel recién creado con peritoneo pélvico.⁶ En 1921, Graves utilizó colgajos pediculados de labio y músculo. En 1927, Frank y Geist emplearon colgajos pediculados tubulizados del muslo.¹⁰ En 1932, Wharton creó un espacio entre la uretra y el recto, sin aplicación de injerto pero seguido de dilatación con un molde.¹⁰ En 1935, Brindeu y Burger colocaron una prótesis recubierta con amnios.

* Coordinador del Servicio de Ginecología Endocrina, Hospital de Ginecología Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F.

Tabla I

Técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas para la realización o reconstrucción de una vagina

	Quirúrgicas	No quirúrgicas	
Túnel y distintos materiales	Colgajo pediculado	Injertos diversos	Frank
Piel	Muslo	Ileon	Modificación de Ingram
Amnios	Vulva	Sigmoides	
Peritoneo	Epiplón	Recto	
Celulosa oxidada	Miocutáneos	Epiplón	
Epidermis cultivada	Miocutáneo bulbo-cavernoso		
	Recto abdominal		
	Labio Menor		

Kirschner y Wagner, en 1936, utilizaron injerto cutáneo libre.⁹ En 1938, Frank creó una vagina por medio de una prótesis que ejercía presión direccional⁶ y en ese mismo año, McIndoe y Bannister perfeccionaron la técnica de Abbe colocando en el túnel recién creado un molde cubierto con un injerto libre de piel y manteniendo la cavidad recién creada por medio de dilatación con un molde.^{1,10} En 1939, Grossman colocó un colgajo pediculado de la parte posterior de la vulva.¹¹ Donney, en 1944, y Ortiz-Monasterio, en 1954, utilizaron injertos cutáneos libres.⁹ En 1949, Bloch realizó la colpoplastia peritoneal, y en 1956 Kasancgil la histero-vestibulostomía.⁹ En 1958, Ramírez utilizó como injerto mucosa vaginal. En 1961, Pratt trasplantó nuevamente segmentos de sigmoides.¹⁰ En 1963, Muller y Dallenbach utilizaron un colgajo peritoneal descendido hasta la neovagina por vía alta.⁶ En 1964, Williams describió y realizó la técnica de vulvo-vaginoplastia.¹² En 1969, Davydov realizó la disección perineal, injertó peritoneo y utilizó un molde para dilatación.¹³ En 1972, D'Alborton indicó que la actividad sexual por sí sola es capaz de formar una vagina.¹⁴ En ese mismo año, Vecchietti creó una vagina por medio de tracción, con una oliva, a la fovea retrohimenal,¹⁵ y Rothman utilizó nueva-

mente peritoneo.¹⁶ En 1973, se realizó el trasplante de vagina de madre a hija² y en ese mismo año, Lang ideó la técnica utilizando injerto en malla;¹¹ en 1976, McCraw utilizó colgajos miocutáneos pediculados;¹⁷ en 1978, se realizó la modificación, de Búfalo a la técnica de Williams que consiste en una incisión mas posterior en el plano vulvar, lo que evita que la orina quede atrapada y permite que la apariencia de la vulva sea más normal.² En 1981, Ingram modificó la técnica de Frank ocupando un asiento de bicicleta en el cual se sentaba la paciente para ejercer presión en el dilatador.¹⁸ En 1983, Berek utilizó parcialmente el aumento para la creación de la vagina que después cubrió con piel.¹⁹ En 1984, Dhall cubrió con amnios el espacio recién creado²⁰ y en ese mismo año, se modificó la técnica de Martius para fístulas, y se ocupó el injerto miocutáneo bulbocavernoso para crear la vagina.²¹ En 1988, Tobin y Day utilizaron el colgajo miocutáneo del recto abdominal;²² en ese mismo año, Lilford ocupó expansores tisulares para crear colgajos de piel para la vaginoplastia;²³ en 1989, Wheelles creó totalmente una vagina con omento cubierto por piel;²⁴ en ese mismo año, Wee y Joseph utilizaron colgajos de vulva con arteria labial posterior.²⁵ En 1990, Lilford utilizó un colgajo del

recto abdominal para la creación de la vagina²⁶ y en 1991, Johnson utilizó un colgajo libre. En 1992, se realizó la operación de Vecchietti asistida por laparoscopia.^{10,13} En 1993, Flack utilizó colgajos de labio menor y dilatadores.²⁷ En 1995, se utilizó la celulosa oxidada regenerada²⁸ y en 1996, la epidermis cultivada, ambas en vez de injerto libre de piel.²⁹

Cabe mencionar que otras técnicas como la interposición de colon (Wagner y Baldwin), la utilización de elementos fetales (Grossman) y los autotrasplantes, han sido referidas, pero desgraciadamente no está informada la fecha en que se realizaron por primera vez (tabla I).

■ CONCLUSIÓN

Las técnicas para construir una vagina son múltiples, lo que indica que no existe un método ideal y cada caso debe ser individualizado.²⁷ Esto debe basarse en las condiciones de la paciente: a) ausencia vaginal debida un problema congénito, o b) secundaria a un tratamiento oncológico.

En el primer caso, es posible utilizar técnicas como la de Frank,¹⁰ Vecchietti¹⁷ o el McIndoe modificado;¹⁰ mientras que en casos oncológicos es necesario tomar colgajos pediculados, ya que la falta de tejido o de irrigación sanguínea dificultan el soporte y la nutrición del injerto³⁰⁻¹⁶ y es necesario colocar

Tabla II

Comparación de tiempos e inconvenientes con diversas técnicas de neovagina

Técnica	Tiempo quirúrgico para crear la vagina	Tiempo para tener una vagina funcional	Inconveniente
1. McIndoe clásico	90 minutos	6 semanas	Cicatriz en área donadora
2. McIndoe amnios	45 minutos	8 semanas	Riesgo de infección
3. McIndoe (celulosa oxidada)	40 minutos	8 semanas	Secreción abundante
4. McIndoe epidermis cultivada	40 minutos	8 semanas	Cubierta inicialmente débil
5. Frank	semanas	semanas	Dolor
6. Williams	60 minutos	semanas	Eje vaginal no fisiológico
7. Vecchiotti	90 minutos	días	Mayor morbilidad
8. Colgajo miocutáneo	120 minutos	semanas	Mayor morbilidad
9. Colgajo cutáneo	120 minutos	semanas	Mayor morbilidad
10. Expansión tisular	60 minutos	semanas	Mayor morbilidad
11. Peritoneo	60 minutos	semanas	Mayor morbilidad

algún tejido que aporte estas características.

En las técnicas para corrección de la agenesia vaginal, existen ventajas de una sobre la otra, tales como: tiempo operatorio, cicatriz en el sitio donador del injerto, tiempo para iniciar vida sexual después de la cirugía y morbilidad (Tabla II).

Los procedimientos no quirúrgicos tienen la ventaja de evitar el riesgo anestésico-quirúrgico, pero con el inconveniente de que se requiere un tiempo prolongado.

Los métodos quirúrgicos permiten la creación del túnel rápidamente, pero la epitelización de esta cavidad también lleva tiempo.³⁰ En el McIndoe clásico, el injerto de piel que se coloca sufre metaplasia hacia mucosa vaginal en cinco semanas aproximadamente,¹¹ pero tiene el inconveniente de que queda una cicatriz en el sitio donador.

Otros procedimientos que utilizan intestino o peritoneo llevan mayor tiempo quirúrgico y mayor morbilidad, ya que requieren de dos tiempos, uno en el que se toma el injerto, además de aquél en que se realiza la tunelización del tabique recto vaginal.

La técnica de Williams debe reservarse para casos fallidos con la técnica de McIndoe,^{31,32} o en aquellos en los cuales no se considera conveniente la corrección de la estenosis de la neovagina utilizando injerto de espesor total.³³ La técnica de Williams tiene el inconveniente de que el eje de la vagina no es el normal, ya que es paralela al plano perineal. Las técnicas que combinan procedimientos no quirúrgicos (p. Ej. Expansión tisular), con tiempos quirúrgicos (p. Ej. Tunelización) requieren aún mayor tiempo para poder crear la vagina que va de 16 a 79 días.³⁴

Mientras más pronto se logre la creación de la neovagina, menor compromiso psicológico tendrá la paciente. Pero debe realizarse cuando la paciente está próxima a iniciar vida sexual, ya que de no ser así, existen grandes posibilidades de que se estenose. Además al no tomar injerto de piel como sería al utilizar celulosa oxidada,²⁸ o epidermis cultivada, se evita la formación de cicatriz. Además se evita el riesgo de infección el cual puede seguir al uso de amnios, cuyo uso en la actualidad no se recomienda.²⁷

La epitelización con las diversas técnicas finalmente se logra entre las 8 y 10 semanas;³⁰ hay algunos estudios que indican que ésta es distinta de la observada en vaginas normales, observando en la citología un mayor número de células anucleadas en el grupo con injerto de piel, a diferencia de aquél en el que no se utilizó, en el cual no hubo células anucleadas.³⁵

Al comparar la técnica de McIndoe utilizando diversos tejidos, se encontró que con el injerto libre de piel, la epitelización se logró en forma más rápida, y el cambio a mucosa se dio aproximadamente en cinco semanas. Si se utilizan injertos de espesor total, el cambio por completo a mucosa puede llevar años, como se ha observado en estudios en los que se realizaron biopsias.¹¹ Al usar amnios o celulosa oxidada, la epitelización fue más tardía llevando aproximadamente 8-10 semanas, por lo que se pueda inferir que con estos materiales solo se evita que se adosen las paredes del túnel recién formado, es decir se forma una barrera artificial sin capacidad de formar cé-

Tabla III

Comparación de tres materiales en la técnica de neovagina de McIndoe

	McIndoe Clásico	McIndoe con epidermis cultivada	McIndoe con celulosa oxidada
Exudado	Mínimo	Mínimo	Abundante
Metaplasia	5 semanas	6 semanas	8 semanas
Elasticidad	normal	normal	normal
Cubierta	75%	50%	no
Cuidados (curaciones)	Moderadas	Moderadas	Frecuentes

lulas epidérmicas; además con la celulosa oxidada existe una gran cantidad de secreción.

Con la epidermis cultivada, la epitelización se logró a las seis semanas, las características macroscópicas de la vagina fueron mejores que con otras técnicas, además de que hubo menor secreción en los

primeros días y semanas de post-operada (Tabla III).

La epidermis cultivada ha sido utilizada en el manejo de paciente quemado, y está constituida por tres capas de células basales.²⁹ Además, se ha observado que esta epidermis cultivada favorece la formación de epitelio más rápidamente.

Esta epidermis no se rechaza inicialmente, ya que los antígenos de histocompatibilidad no se encuentran en ella.³⁶

Por eso podría concluir que para la construcción de la neovagina debe individualizarse cada caso, en particular el antecedente de cirugía y las expectativas de la paciente.

Referencias

- Wiser WL, Bates GW. Management of agenesis of the vagina. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 108-12.
- Capraro VJ, Gallego MB. Vaginal agenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 98-107.
- Griffin JE, Edwards C, Madden JD, Harrod MJ, Wilson JD. Congenital absence of the vagina. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Ann Intern Med* 1976; 85: 224-36.
- Ulloa-Aguirre A, Carranza-Lira S, Méndez JP, Chávez B, Angeles A, Pérez-Palacios G. Incomplete regression of Mullerian ducts in androgen insensitivity syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 1024-9.
- Langmena J. Aparato genital. (editor). Embriología Médica. Desarrollo humano normal y anormal. México: Interamericana 1976; 159-82.
- Sereno DJA. La operación de McIndoe en un caso de agenesia vaginal consideraciones sobre el tema. *Inecol Obstet Mex* 1993; 61: 190-4.
- Pilkington JW. Pregnancy and spontaneous delivery following operation for congenital atresia of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 804-5.
- Davis AJ, Hostetler B, Reindollar RH. Canalization failure of the müllerian tract. *Fertil Steril* 1992; 58: 826-8.
- Ricaud RL, Delgado UJ, Flores F. Neovaginas por injerto autoplástico. *Ginecol Obstet Mex* 1966; 21: 691-704.
- Fedele L, Borruto F, Bianchi S, Vignali M, Tozzi L. A new laparoscopic procedure for creation of a neovagina in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 1996; 66: 854-7.
- Lelle RJ, Heidenreich W, Schneider J. Cytologic findings after construction of a neovagina using two surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 21-4.
- Williams EA. Congenital absence of the vagina; a simple operation for its relief. *J Obstet Gynecol Ver Common* 1964; 71: 511-4.
- Gauwerky JFH, Walwiener D, Bastert G. An endoscopically assisted technique for construction of a neovagina. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 252: 59-63.
- D'Alborton A, Santi F. Formation of a neovagina by coitus. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 763-4.
- Vecchietti G. Le néo-vagin dans le syndrome de Rokitansky-Küster-Hauser. *Rev Med Suisse Romande* 1979; 99: 593-601.
- Tamaya T, Imai A. The use of peritoneum for vaginoplasty in 24 patients with congenital absence of the vagina. *Arch Gynecol Obstet* 1991; 249: 15-7.
- McCraw JB, Massey FM, Shanklin KD, Horton CE. Vaginal reconstruction with gracilis myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1976; 58: 176-83.
- Ingram JM. The bicycle seat stool in the treatment of vaginal agenesis and stenosis; a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 867-73.
- Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD. Delayed vaginal reconstruction in the fibrotic pelvis following radiation or previous reconstruction. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 331-7.
- Dhall K. Amnion graft for the treatment of congenital absence of the vagina. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 279-82.
- Hatch KD. Construction of neovagina after exenteration using the vulvobulbocavernosus myocutaneous graft. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 110-4.
- Tobin CR, Day TG. Vaginal and pelvic reconstruction with distally based rectus abdominis myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81: 62-70.
- Liford RJ, Sharpe DT, Thomas DFM. Use of tissue expansion techniques to create skin flaps for vaginoplasty. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 402-7.
- Wheless CR Jr. Neovagina constructed from an omental J flap and split thickness skin graft. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 224-6.
- Wee JTK, Joseph UT. A new technique for vaginal reconstruction using neurovascular pudendal thigh flaps; a preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 701-9.
- Johnson N, Liford RJ, Batchelor A. The free-flap vaginoplasty; a new surgical procedure for the treatment of vaginal agenesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 184-8.

27. Flack CE, Barraza MA, Stevens PS. Vaginoplasty: combination therapy using labia minora flaps and lucite dilators-preliminary report. *J Urol* 1993; 150 pt 2: 654-6.
28. Sauer-Ramírez R, Carranza-Lira S, Romo-Aguirre C, Morán C, Santos-González J. Modificación a la técnica de Abbe-Wharton McIndoe, utilizando celulosa oxidada regenerada en vez de injerto de piel. *Ginecol Obstet Mex* 1995; 63: 112-4.
29. Carranza-Lira S, Sauer-Ramírez R, Bolivar-Flores YJ. Neovagina ith cultured allogenic epidermal sheets. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* En prensa.
30. Ashworth ME, Morton KE, Dewhurst J, Lilford RJ, Bates RG. Vaginoplasty using amnion. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 443-6.
31. Feroze RM, Dewhurst CJ, Welply G. Vaginoplasty at the Chelsea hospital for women: a comparison of two techniques. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82: 536-40.
32. Delgado UJ, García PR, Ibarra CV, Kably AA. Operación de Williams en el tratamiento de la ausencia congénita de vagina. *Ginecol Obstet Mex* 1990; 58: 94-7.
33. Morley GW, Dehancey JO. Full thickness skin graft vaginoplasty for treatment of the stenotic or foreshortened vagina. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 485-9.
34. Johnson N, Batchelor A, Lilford RJ. Experience with tissue expansion vaginoplasty. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 564-8.
35. Ulfelder H. Agensis of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 745-51.
36. Thivolet J, Faure M, Demidem A, Mauduit G. Cultured human allografts are not rejected for a long period. *Arch Dermatol Res* 1986; 278: 252-4.