

Embarazo heterotópico espontáneo y asociado con Reproducción Asistida. Características clínicas.

■ Dr. Jesús Barrón Vallejo,* Dr. Alfredo Góngora Rodríguez,** Dra. Annie Kuttothara,*
Dr. Alberto Kaby Ambe.*

■ RESUMEN

El embarazo heterotópico es una complicación obstétrica muy poco frecuente con sintomatología abigarrada. El objetivo de este reporte es describir los hallazgos clínicos de las dos variedades de embarazo heterotópico, espontáneo y relacionado con el uso de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). Se describen tres casos de embarazo heterotópico, dos de presentación espontánea y uno ocurrido después de efectuar fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIVTE). Los primeros casos evolucionaron hasta el aborto del embarazo intrauterino y ruptura de la salpinx afectada; el tercero presentó síndrome de hiperestimulación ovárica que dificultó el diagnóstico ultrasonográfico temprano. Son discutidas la presentación clínica y las diferencias entre ambas entidades patológicas.

(Barrón V., J. y col: *Embarazo heterotópico espontáneo y asociado con Reproducción Asistida Características clínicas*. Ginec Obst Mex 1999; 67:291)

■ SUMMARY

Heterotopic pregnancy is an uncommon obstetric entity with variegated symptomatology. The objective of this report is to de-

scribe the clinical findings of the two varieties of heterotopic pregnancy, spontaneous and related with Assisted Reproduction Techniques (ART). Three cases of heterotopic pregnancy are described, two spontaneous and one occurred after in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). The two former culminated in miscarriage of intrauterine pregnancy and tubal rupture; and the late obscured for the ovarian hyperstimulation syndrome which prevented accurate ultrasonographic diagnosis. The clinical presentation and key differences are discussed.

(Barrón V., J. y col: *Spontaneous heterotopic pregnancy associated with Assisted Reproductive Technologies. Clinical findings*. Ginec Obst Mex 1999; 67:291)

El embarazo heterotópico se define como la existencia simultánea de gestación dentro de la cavidad uterina y en situación ectópica. El embarazo heterotópico suele presentarse en aproximadamente 1:30000 gestaciones espontáneas. No obstante, el uso de inductores de la ovulación y de técnicas de Reproducción Asistida han aumentado su frecuencia. En pacientes tratadas mediante fertilización *in vitro* y

transferencia de embriones (FIVTE) se ha informado una frecuencia aproximadamente de 1%¹.

El diagnóstico de embarazo ectópico suele ser clínicamente complejo. En los casos espontáneos el problema casi nunca se sospecha por que su presentación es sumamente esporádica. Cuando el embarazo intrauterino se manifiesta como un aborto puede realizarse legrado y el embarazo ectópico pasa desapercibido hasta que se presentan datos francos de abdomen agudo².

Existen algunos factores de riesgo para presentar embarazo ectópico después de emplear Técnicas de Reproducción Asistida. El solo uso de inductores de la ovulación constituye un franco factor predisponente para la presentación de embarazo heterotópico. La transferencia intratubaria de gametos (GIFT) en una paciente con lesión sutil de las salpinges puede ser el origen de esta complicación. En este último caso, existen inclusive reportes de la aparición de embarazo heterotópico con el componente ectópico en la salpinx opuesta a la que fue realizada la transferencia de gametos^{3,4}.

En pacientes tratadas con FIVTE la posible aparición de embarazo ectópico está asociada directamente con el antecedente de haber presentado el problema⁵.

Clinica de Infertilidad-Endoscopia y Embarazo de alto Riesgo.

* Unidad de Reproducción Asistida.

** Centro de Fertilidad Humana en México, Méx., D.F.

Por otra parte, el embarazo heterotópico después de practicar FIVTE es relacionado con el número de embriones transferidos. Otro factor de riesgo es el exceso en el volumen del medio de transferencia utilizado como vehículo de los preembriones. La alteración en la relación progesterona: estradiol el día de la transferencia y las contracciones uterinas postransferencia también contribuye a la aparición del problema⁸.

Los casos que se observan después del empleo de Técnicas de Reproducción Asistida también pueden ser difíciles de diagnosticar. En esta última circunstancia la presencia de síndrome de hiperestimulación ovárica simula la sintomatología que se presenta a consecuencia del embarazo ectópico tubario (masa axial y dolor pélvico) lo cual retarda el establecimiento correcto del diagnóstico⁹.

En este informe se presentan tres casos de embarazo heterotópico, dos espontáneos y otro que se presentó después de haber efectuado fertilización *in vitro*. Se pretende hacer un análisis de las características peculiares de esta entidad patológica y de las diferencias que existen entre los casos espontáneos y los asociados con el empleo de técnicas de Reproducción Asistida.

■ PACIENTES Y MÉTODOS

Caso número 1.

Paciente de 27 años. Gesta 4, para 3. Vista por vez primera con embarazo de ocho semanas. Acudió al Servicio de Ginecoobstetricia refiriendo dolor abdominal difuso y hemorragia transvaginal. A la exploración física sin datos de irrigación peritoneal, no se detectaron masas anexiales. Con expulsión franca de tejido ovuloplacentario.

En el ultrasonido solo se observó la existencia de embarazo intrauterino, sin datos ultrasonográficos de embarazo ectópico. Se efectuó legrado uterino, el reporte de anatomopatológico indicó la presencia de tejido trofoblástico.

Tres semanas después del legrado la paciente acudió nuevamente a la unidad hospitalaria. Esta vez con cuadro clínico de abdomen agudo y una masa anexial izquierda. Fue sometida a laparotomía exploradora, encontrándose hemoperitoneo y un embarazo ectópico tubario izquierdo roto. Se efectuó salpingectomía izquierda. La evolución postoperatoria fue satisfactoria.

Caso número 2.

Paciente de 28 años. Gesta 1. Embarazo de 6 semanas. Acudió inicialmente presentando hemorragia transvaginal escasa, dolor hipogástrico tipo cólico y con expulsión de tejido ovuloplacentario. Sin datos de irritación peritoneal. El ultrasonido pélvico presentó datos compatibles con diagnóstico de aborto incompleto. Se le realizó legrado uterino, siendo dada de alta el mismo día.

Ocho días después del legrado presentó dolor abdominal intenso, distensión abdominal, disnea y síncope. Se le practicó laparotomía exploradora, encontrándose 500 mL de hemoperitoneo. Presentaba un embarazo ectópico ampular izquierdo roto. Evolución postoperatoria sin complicaciones.

Caso número 3.

Se trata de paciente femenino de 30 años. Con esterilidad secundaria de dos años de duración debida a lesión tubaria. Antecedente de embarazo ectópico tubario derecho tratado con salpingostomía lineal.

Se le efectuó fertilización *in vitro* previa supresión hipofisaria con acetato de leuprolide. Para la hiperestimulación ovárica fue utilizada FSH urinaria purificada. Fueron capturados 19 óvulos, 17 de los cuales se consideraron aptos para efectuar la fertilización. Todos los óvulos fertilizaron. Se le transfirieron tres preembriones en etapa de blastocitos cinco días después de la captura. Se realizó criopreservación de 11 preembriones. Veintitrés días después de la transferencia fue efectuado ultrasonido transvaginal detectándose dos sacos gestacionales intrauterinos. Ese día presentaba datos clínicos compatibles con un síndrome de hiperestimulación ovárica moderado.

Al cumplir las siete semanas de edad gestacional acudió a consulta de control prenatal refiriendo dolor hipogástrico leve. En el ultrasonido se observaron dos productos intrauterinos ambos con actividad cardíaca. El dolor fue adjudicado al síndrome de hiperestimulación ovárica.

Durante la semana ocho se presenta nuevamente a consulta con dolor hipogástrico intenso y hemorragia transvaginal moderada. En el examen ultrasonográfico fue detectado un desprendimiento corial de 20 mm, los productos con vitalidad cardíaca. Tratada con reposo y analgésicos. Ese mismo día se le evaluó nuevamente por persistencia del dolor, se le detectó y líquido libre en el fondo de saco de Douglas y una masa anexial izquierda de aspecto ultrasonográfico heterogéneo de 12 x 19 mm.

Se le practicó minilaparotomía. Como hallazgo quirúrgico fue encontrado un embarazo ectópico tubario izquierdo indolente y aproximadamente 500 mL de hemoperitoneo. Se proce-

dió a efectuar salpingectomía izquierda y salpingoclasia derecha. En el postoperatorio se empleó ketoprofeno para inhibir las contracciones uterinas, 100 mg cada 12 horas por vía rectal durante tres días. Dada de alta a las 72 horas sin complicaciones aparentes. Reporte de patología: fragmento de salpinx con vellosidades coriales y hemorragia reciente extensa.

Tres semanas después de la cirugía aún con hemorragia transvaginal escasa. Se efectuó ultrasonido abdominal. Ambos productos vivos, detectándose un hematoma placentario de 9 x 33 mm. Se le practicó cerclaje Mc Donald a las 15 semanas de embarazo. El embarazo evolucionó hasta las 36 semanas, se le retiró el cerclaje y efectuó cesárea Kerr obteniéndose dos productos, el primero masculino con peso de 1995 g, Apgar 8-9; el segundo masculino con peso de 203 g, Apgar 9-9. Evolución puerperal sin complicaciones.

■ COMENTARIO

Se presentan tres casos de embarazo heterotópico, dos espontáneo y uno asociado con el uso de FIVTE; las características clínicas que corresponden a cada una de las entidades nosológicas se observan en la Tabla I.

La mayoría de los embarazos heterotópicos tienen un componente ectópico que se localiza en la salpinx. En los casos que se presentan de manera espontánea y que cursan con aborto espontáneo existe la posibilidad de efectuar el diagnóstico de manera expedita. La evaluación ultrasonográfica, preferentemente por vía transvaginal puede detectar el embarazo tubario. No obstante, la existencia de masas anexiales inclusive normales como quistes foliculares o cuerpos lúteos ofrecen dificultades técnicas. Desde el punto de vista ultrasonográfico la sensibilidad diagnóstica preoperatoria en casos espontáneos es aproximadamente de 15%⁹.

En el tercer caso que se presenta la evaluación ultrasonográfica determinó la existencia de una masa anexial compatible con un embarazo ectópico después que se había pensado previamente que la paciente tenía sintomatología causada por un síndrome de hiperestimulación ovárica moderado. Quizás el corolario más importante a considerar de este último caso es el recordar que la existencia de embarazo intrauterino no descarta la posibilidad de encontrar embarazos ectópicos cuando se han empleado inductores de la

ovulación o Técnicas de Reproducción Asistida.

Según la experiencia con los casos que se presentan, cuando el diagnóstico de embarazo tubario no es realizado oportunamente la presentación más común en estas condiciones es el abdomen agudo causado por la ruptura de la salpinx y el hemoperitoneo consecuente.

Por otra parte, la hemorragia dentro de la trompa puede probablemente afectar al embazo intrauterino. Teóricamente, la sangre puede penetrar de manera retrógrada hacia la cavidad uterina y afectar la integridad del o los embriones que se encuentran en situación eutópica¹¹.

Existen embarazos heterotópicos en los que el componente ectópico es abdominal u ovárico y que pueden cursar hasta el término. En estos casos anecdóticos la sintomatología es completamente abigarrada. El embarazo heterotópico puede simular un tumor anexial, ocasionar distocia de partes blandas, manifestarse como abdomen agudo en el puerperio o causar preeclampsia¹²⁻¹⁵.

Los embarazos heterotópicos que se observan después de emplear técnicas de Reproducción Asistida también pueden tener característi-

Tabla I

Diferencias clínicas entre ambos tipos de embarazo heterotópico.

	Frecuencia	Número de embriones	Masa anexial	Recurrencia
Espontáneo	1:30000	Generalmente dos	Causado por el embarazo ectópico	Remota
Asociado a TRA*	1:100	Dos o más	SHEQ† y embarazo ectópico	Depende del número de intentos de TRA

* Técnicas de Reproducción Asistida

† Síndrome de hiperestimulación ovárica.

cas peculiares. Se han informado casos de embarazo heterotópico recurrente en intentos sucesivos de fertilización *in vitro*. Hipotéticamente, el efectuar GIFT en salpinges aparentemente sanas pero con daños sutiles puede ser causa de embarazo ectópico, sin embargo, los casos

que se han informado después de efectuar la transferencia en la trompa contralateral indican que las contracciones uterinas puede tener algún papel en el origen del problema^{3,4,16}.

Como se ha observado, el embarazo heterotópico en sus dos

variedades de presentación clínica, principalmente el de aparición espontánea necesita atención sutil y gran juicio clínico. Las personas que efectúan inducción de la ovulación o realizan Técnicas de Reproducción Asistida siempre deben tener esta eventualidad presente.

REFERENCIAS

1. Rizk B, Lin TS, Morcos S, Riddle A, Brindsen P, Masson BA, Edwards RG. Heterotopic pregnancies after *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 161-164.
2. Kably AA, Escárcega PHI, Kuttothara AJ. Embarazo heterotópico. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Ginec Obstet Mex* 1991; 341-342.
3. Ranieri DM, Sturdy J, Marchant S, Kinis A, Serthal P. Ovarian heterotopic pregnancy after IVF and contralateral tubal ectopic pregnancy after GIFT. *Acta Eur Fertil* 1992; 23: 243-245.
4. Strowitz T, Korell M, Seehaus D, Hepp H. Combined intra-uterine and extrauterine pregnancy in the contralateral tube after gamete intra-fallopian transfer. *Hum Reprod* 1993; 8: 2231-2233.
5. Karande VC, Flood JT, Heard N, Veeck L, Muasher SJ. Analysis of ectopic pregnancies resulting from *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1991; 6: 446-449.
6. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Trish I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril* 1996; 66: 1-12.
7. Tummon IS, Whitmore NA, Daniel SAJ, Kisker JA, Yuzpe AA. Transferring more embryos increases risk of heterotopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 61: 1065-1067.
8. Marcus SE, Brindsen PR. Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1995; 10: 199-203.
9. Moosburger D, Tews G. Severe ovarian hyperstimulation syndrome and combined intrauterine and tubal pregnancy after *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1996; 11: 68-69.
10. van Dam PA, Vanderheyden JS, Uyttenbroeck F. Application of ultrasound in the diagnosis of heterotopic pregnancy - a review - for the literature. *JCU J Clin Ultrasound* 1988; 16: 158-165.
11. Ledertoug S, Clausen I, Borlum KG. Tubal pregnancy causing haematoma in intra-uterine pregnancy diagnosed by ultrasound; a case report. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1988; 29: 107-111.
12. Shahabuddin AK, Chowdhury S. Primary term ovarian pregnancy superimposed by intrauterine pregnancy. a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 1998; 24: 109-114.
13. Ogunniyi SO, Faleyi BL, Odesanmu WO, Fasubaa OB. Ovarian pregnancy causing obstructed labor at term in a heterotopic gestation. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 31: 283-285.
14. Crabtree KE, Collet B, Kilpatrick SJ. Puerperal presentation of a living abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 646-648.
15. Ekwempu CC. Continuation of abdominal pregnancy complicated by preeclampsia three weeks after birth of an intrauterine twin. *Int J Gynaecol Obstet* 1978; 16: 324-327.
16. Raziell A, Friedler S, Herman A, Strassburger D, Maymon R, Ron-El R. Recurrent heterotopic pregnancy after repeated *in vitro* fertilization treatment. *Hum Reprod* 1997; 12: 1810-1812.

Inducción de madurez pulmonar fetal en preeclampsia.

■ Dra. Alma Lina Lara González*, Dr. Cuauhtemoc Espinosa Pérez*, Dr. Rafael Tenorio**, Dr. Angel García Alonso***.

■ RESUMEN

El consenso de la literatura mundial muestra que la prematuridad es la primera causa de morbilidad y mortalidad perinatal. En este periodo varias son las complicaciones a corto y largo plazo que se pueden presentar, pero parece que es el Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) la causa principal de esta problemática. Este síndrome es frecuente en los neonatos de madres con preeclampsia severa de temprana aparición en donde existe la necesidad de interrumpir el embarazo.

Algunos autores señalan que la preeclampsia por sí misma puede acelerar los procesos de maduración pulmonar fetal. Por otro lado existen trabajos que han demostrado que la administración de esteroides a la madre en distintas patologías de la gestación, también aceleran la madurez pulmonar fetal. El objetivo del presente estudio fue analizar el comportamiento de los fosfolípidos responsables de la madurez pulmonar fetal en líquido amniótico, con la administración de esteroides a madres con preeclampsia, y su correlación con la presentación del SDR en los recién nacidos. Se estudiaron 31 pacientes con preeclampsia severa no complicada, hospitalizados en la UCIA con ges-

tación entre 28 y 33 semanas a las cuales se les programó la interrupción del embarazo. A 21 pacientes se les aplicó betametasona 12 mg I.M. cada 24 h. (dos dosis), la última dosis fue 24 horas previas a la interrupción del embarazo (Grupo 1), 10 pacientes no recibieron esteroides (Grupo 2). Todos los nacimientos fueron por operación cesárea y la amniocentesis se realizó durante este evento. Una relación L/E ≥ 2 se observó en 81% de las pacientes del Grupo 1, en el Grupo 2, la relación L/E fue de ≤ 2 en 80%. El SDR se presentó en 47% de los neonatos que recibieron betametasona y 100% de los que no la recibieron. ($P < 0.004$). La mortalidad perinatal (20%) sólo se observó en el grupo que no recibió los esteroides. Los hallazgos del presente artículo muestran que la administración de esteroides en pacientes con preeclampsia, aceleran la madurez pulmonar fetal más que la misma enfermedad y por lo tanto la frecuencia, severidad y complicaciones del SDR son menores cuando se administra el inductor de maduración pulmonar fetal.

(Lara G., A. L. y col: *Inducción de madurez pulmonar fetal en preeclampsia*. Ginec Obst Mex 1999; 67:295).

■ SUMMARY

The consensus of the world literature shows that the prematurity is the first cause of perinatal morbidity and mortality. In this period several are the complications to short and long term that they can be presented, but seems be that it is the Respiratory Distress Syndrome (RDS) the principal cause of this problems. This syndrome is frequent in the neonate of mothers with severe preeclampsia of early appearance in which exists the need of interruption the pregnancy. There are some articles, that show that preeclampsia by itself or the steroids given antenatally to the mother may accelerated the fetal lung maturity. The objective of the present study was analyze the behavior of the phospholipids responsible for the fetal lung maturity in amniotic fluid, with the administration of steroids to mothers with preeclampsia, and its correlation with the presentation of the RDS in the newborn. 31 patients were included in the study, all of them with severe preeclampsia without complications, between 28 and 33 weeks of pregnancy. Twenty one patients received 12 mg of betametasone I.M. in 2 doses one each day (Group 1) and 10 patients who did not receive the steroid (Group 2). All the births

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

* Médico adscrito al Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo.

** Médico adscrito al Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos del Adulto.

*** Médico adscrito al Servicio de Perinatología.

were by cesarean section, amniocentesis was done during this procedure. The relation L/E $\geq$ were observed in 81% of the patients of group 1. In the group 2 the relation L/E $\leq$ 2 were observed in 80% of the cases. The RDS was present in 47% of the neonates in Group 1 and in 100% of the group that did not receive betametasone (p 0.004). The perinatal mortality (20%) was present only in the that did not receive betametasone. The findings of the present paper shows that the administration of betametasone in patients with severe preeclampsia accelerated the fetal lung maturity more the disease in consequence the frequency and severity of the RDS were less.

(Lara G., A. L. y col: *Induction of fetal pulmonary maturity in preeclampsia*. Ginec Obst Mex 1999; 67:195).

La preeclampsia-eclampsia es la primera causa de morbilidad y mortalidad materno fetal en países en vías de desarrollo¹, aunque no se conoce la etiología del padecimiento se sabe que las alteraciones fisiopatológicas producidas en el organismo materno ocasionan lesiones severas que ponen en peligro la vida tanto de la madre como del producto y con frecuencia se hace necesaria la interrupción del embarazo a edades tempranas de la gestación, con el consecuente nacimiento de neonatos pretérmino con alta tasa de mortalidad² cuya causa más frecuente es el Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR).

Se propuso por algunos autores como Gluck y Kulovich^{3,4} que los fetos de madres con preeclampsia tienen aceleración de la madurez pulmonar, pero existen informes

que demuestran la presencia del síndrome de dificultad respiratoria hasta en el 65% de los neonatos de estas pacientes por lo que este hecho es en la actualidad controversial^{5,6}. Considerando lo anterior se ha ensayado el empleo de esteroides como inductores de madurez pulmonar fetal en pacientes embarazadas con preeclampsia^{7,8}, los resultados obtenidos con los corticoides dexametasona y betametasona han dado resultados alentadores aunque variables.^{9,10}

Por tal motivo se diseñó este trabajo a fin de evaluar el efecto de la betametasona en la inducción de madurez pulmonar fetal evaluándose ésta mediante la determinación de la relación Lecitina/Esfingomielina en líquido amniótico de pacientes con preeclampsia severa así como con la presencia de SDR en los recién nacidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 31 pacientes con preeclampsia severa de acuerdo a las normas del Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala" IMSS (TA > 160/110, proteinuria $\geq$ 2 g/l) con gestaciones de 28 a 33 semanas, hospitalizadas en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos del Adulto (UCIA).

Las pacientes se dividieron en dos grupos: Grupo I (grupo Problema) recibieron betametasona 12 mg I.M. cada 24 h., (dos dosis en total). Grupo II (grupo testigo) no recibieron inducción de madurez pulmonar fetal. Ambos grupos fueron tratados con medidas generales, soluciones glucosadas y dextrán, alfametildopa e hidralazina y fenobarbital de acuerdo a protocolos de manejo del Hospital.

La interrupción de la gestación en el grupo I fue 24 horas después

de la última dosis de betametasona y en el grupo II fue al estabilizar hemodinámicamente a la paciente.

En todos los casos la interrupción de la gestación fue por la vía abdominal y fue hasta este momento en que se realizó la amniocentesis, obteniéndose el líquido amniótico para determinar la relación Lecitina/Esfingomielina (L/E). Ni el cirujano, ni el neonatólogo conocían si la madre había recibido el esteroide.

Se hizo seguimiento de los recién nacidos y el diagnóstico de SDR se realizó por criterios clínicos, radiológicos y de asistencia ventilatoria. Esta entidad se clasificó en leve, moderado y severo.

Otras variables a observar fueron las maternas entre ellas: la tensión arterial, infecciones y la presencia o no de complicaciones de la preeclampsia (síndrome de HELLP, eclampsia, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, edema agudo de pulmón) y los días de estancia de la madre y el recién nacido en las terapias intensivas.

El análisis estadístico se llevó a cabo por medidas de tendencia central, Prueba Exacta de Fisher, t de Student y Razón de momios.

RESULTADOS

Treinta y un pacientes fueron incluidas en este estudio: 21 pacientes en el grupo I (problema) a quienes se les administró betametasona. Diez pacientes en el grupo II (testigo) sin inducción de madurez pulmonar fetal. Como se muestra en la Tabla I, no hubo diferencia en las características generales de los dos grupos, la edad de las pacientes en el grupo I fue de 27 años y en el grupo II de 29 años como promedio, las gestas fueron de dos en ambos grupos, la edad del emba-

Tabla I

Datos generales de la población

	Grupo con Betametasona n = 21	Grupo sin Betametasona n = 10	
Edad (años)	27 ± 7.8	29 ± 6.8	
Gesta	2.24 ± 1.37	2.20 ± 1.81	
Amenorrea (semanas)	30.6 ± 1.46	31.6 ± 1.17	p 0.06*
TA Sistólica mm Hg	164 ± 15	172 ± 10.3	
TA Diastólica mm Hg	115 ± 6.7	115 ± 5.2	
Proteinuria g/L	0.30 ± 0.91	1.11 ± 3.13	p 0.276*
Ac. Úrico mg/dL	4.9 ± 1.06	5.54 ± 1.14	p 0.136*
Plaquetas mm ³	238,857 ± 68,122	182,800 ± 84,190	p 0.057*
Estancia UCIA horas	50.25 ± 1.85	8.22 ± 0.59	p 0.002*

* Prueba estadística t de Students.

razo en las pacientes con betametasona fue de 30.6 semanas como media con DE ± 1.46 y en las que no se administró betametasona fue de 31.6 semanas con DE ± 1.17 y p = 0.06, la tensión arterial sistólica de 164 mmHg como media en el grupo I y de 172 mmHg en el grupo II y la tensión arterial diastólica de 115 mmHg como promedio en ambos grupos, en los exámenes de laboratorio la proteinuria del grupo problema fue de 0.30 g/L con DE ± 0.91, y la del grupo control fue de 4.9 g/L con DE ± 3.13 con p = 0.27, el ácido úrico con una media de 4.9 mg/dl DE ± 1.06 en el grupo I y de 5.5 mg/dl con DE ± 1.14 en el grupo II con una p = 0.13, las plaquetas se encontraron de 238,857 mm³ en el grupo problema y de 182,800 mm³ como promedio en el grupo testigo con p = 0.05, la prueba estadística utilizada fue la t de Students.

El tiempo transcurrido desde el ingreso de la paciente hasta la interrupción del embarazo fue de 8.2 horas con DE ± 0.59 en el grupo testigo y 50.2 horas con DE ± 1.85 en el grupo problema. Aunque el intervalo fue mayor el grupo tratado en ninguna de estas pacientes, se observó deterioro materno, ni fetal. No hubo casos de edema

agudo pulmonar, ni agravamiento de la tensión arterial materna, tampoco se observaron casos de infección.

El Apgar de los neonatos a los cinco minutos fue de 7.4 como promedio en el grupo problema y de 6.7 en el grupo testigo, no habiendo diferencia significativa. El peso de los recién nacidos fue de 1495 g con DE ± 136 en el grupo con betametasona y de 1437 g DE ± 248 en el grupo sin betametasona con p = 0.40. La edad gestacional

promedio por valoración de Ballard en ambos grupos fue de 32 semanas con p = 1.0. Los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales fue menor en el grupo con betametasona (1.4 días) que en el grupo control (6.6 días), lo que estableció una diferencia de 4.2 días que resultó ser significativa cuando se analizó con t de Students (p = 0.002), como se puede observar en la Tabla II.

En el grupo testigo 100% de los recién nacidos desarrollaron SDR, tres fueron leves y siete casos fueron severos. En los neonatos del grupo problema el síndrome se presentó en 47% siendo severo sólo en un caso, 53% de estos recién nacidos no desarrollaron SDR. Con una razón de momios de 0.045 y una p = 0.004. (Tabla III y IV).

La muerte ocurrió en dos recién nacidos del grupo no tratado (20%). En tanto que no hubo ninguna muerte en el grupo con betametasona.

Las pruebas de madurez pulmonar fetal (Tabla V) mostraron una relación L/E ≤ 2 en 80% de los neo-

Tabla II

Datos generales de los neonatos.

	Grupo con Betametasona n = 21	Grupo sin Betametasona n = 10	
Sexo masculino	10 (48%)	4 (40%)	
Sexo femenino	11 (52%)	6 (60%)	
Tipo de Cesárea			
Corporal	13 (62%)	7 (70%)	
Kerr	8 (38%)	3 (30%)	
Muerte Perinatal	0	2 (20%)	
Peso (g)	1,495 ± 136	1,437 ± 248	p 0.45*
Apgar 1 min.	6 ± 0.77	5.8 ± 1.61	p 0.64*
Apgar 5 min.	7.4 ± 0.87	6.7 ± 2.16	p 0.20*
BALLAR	32 ± 1.05	32 ± 0.95	p 1.0*
Días estancia UCIN	1.57 ± 0.3	6.3 ± 1.1	p 0.002*

* Prueba estadística t de Students.

Tabla III

Relación entre SDR y uso de betametasona.

	Grupo con Betametasona n = 21	Grupo sin Betametasona n = 10
Con síndrome de dificultad respiratoria	10 (47%)	10 (100%)
Sin síndrome de dificultad respiratoria	11 (53%)	0

Razón de momios 0.045 (Prueba exacta de Fisher p = 0.004).

natos del grupo a quienes no se les administró betametasona (testigo) y la relación L/E fue ≥ 2 en 81% de los neonatos con betametasona.

■ COMENTARIO

El manejo de la preeclampsia consiste en el control de las constantes vitales, estabilización hemodinámica e interrupción del embarazo, esto último con el propósito de limitar el deterioro materno que ocasionaría la continuación de la gestación. Aunque la integridad y supervivencia de la paciente se mejore, el pronóstico del feto-neonato no está asegurado¹¹. Esta consideración es más evidente cuando la gestación es complicada por la preeclampsia-eclampsia en etapas tempranas del embarazo (remotas del término) entre 28-33 semanas en donde existe una alta tasa de morbilidad y mortalidad siendo la inducción de madurez pulmonar fetal obtenida mediante el uso de esteroides deseable a fin de disminuir la presencia y severidad del SDR.

En el presente estudio el SDR ocurrió en 47% de los casos que recibieron betametasona, en contraste con 100% de incidencia del grupo sin esteroides, en los casos del grupo con esteroides el SDR fue leve en la mayoría de éstos,

siendo severos en siete de los diez casos del grupo testigo, lo que motivó una estancia más prolongada en la UCIN, con promedio de 4.2 días más en el grupo testigo con los costos que esto implica.

Un hecho importante a destacar es que en el grupo problema no hubo muertes neonatales y estas sí

se presentaron en 20% de los casos del grupo testigo.

En contraste de lo escrito anteriormente^{3,4}, el feto de madre con preeclampsia no parece tener aceleración de la madurez pulmonar por este solo hecho, en este estudio se encontró que la relación L/E ≤ 2 en líquido amniótico estuvo presente en 80% de los casos que no recibieron el esteroide.

Los hallazgos del presente estudio apoyan la necesidad de inducir la madurez pulmonar fetal en pacientes con gestaciones "remotas del término" cuya evolución este complicada con preeclampsia y que debido a la severidad de ésta, se haya considerado la interpretación del embarazo a corto plazo. La administración antenatal de esteroides, no se acompañó de deterioro en la evolución de la preeclampsia y sí de mejoría en el resultado perinatal.

Tabla IV

Severidad del SDR y uso de betametasona.

	Grupo con Betametasona n = 21	Grupo sin Betametasona n = 10
Con síndrome de dificultad respiratoria	10 (47%)	10 (100%)
Leve	9	3
Severo	1	7
Sin síndrome de dificultad respiratoria	11 (53%)	0

Tabla V

Resultados de las pruebas de madurez pulmonar fetal.

	Grupo con Betametasona n = 21	Grupo sin Betametasona n = 10
Relación L/E ≥ 2	17 (81%)	2 (20%)
≤ 2	4 (19%)	8 (80%)

■ REFERENCIAS

1. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 80.
2. Chin-chu L, Lindheimer M, River P, Moawad A. Fetal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 255.
3. Gluck L, Kulavich M. Lecithin/Sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 539.
4. Bustos R, Kulovich M, Gluck L, Gabbe S. Significance of phosphatidylglycerol in amniotic fluid in complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 899.
5. Schiff E, Friedman S, Mercer B, Sibai B. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1096.
6. Tubman T, Rollins M, Patterson C. Increased incidence of respiratory distress syndrome in babies of hypertensive mothers. *Arch Dis Child* 1991; 66: 52.
7. Nochimson D, Petrie R. Glucocorticoid therapy for the induction of pulmonary maturity in severely hypertensive gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 449.
8. Ricke S, Elliot J, Freedman R. Use of corticosteroids in pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 206.
9. Magann E, Graves G, Martin R, Blake P, Morrison J. Corticosteroids for the Enhancement of fetal lung maturity: impact on the gravida with preeclampsia and the HELLP Syndrome. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1993; 33: 127.
10. Ruivinsky E, Douvas S, Roberts W, Martin J, Palmer S. Maternal administration of dexamethasone in severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 722.
11. Schiff E, Friedman S, Sibai B. Conservative management of severe preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 626.

Embarazo cornual. Manejo laparoscópico y presentación de un caso.

■ Dr. Alfredo Cortés Algara*, Dr. Enrique García Lara**, Dr. Jorge Audifred Salomón*, Dr. Pedro González Ramírez***.

■ RESUMEN

Se presenta un caso de embarazo cornual, la evolución clínica y el manejo laparoscópico son analizados, se revisa la literatura mundial con especial atención al manejo laparoscópico. Finalmente se comenta el manejo laparoscópico.

(Cortés A., A. y col: Embarazo cornual. Manejo laparoscópico y presentación de un caso. Ginec Obst Mex 1999; 67:300).

■ SUMMARY

A case of cornual pregnancy is presented, the clinic evolution and the laparoscopic resolution are mentioned, and the world literature revision was done given special attention to the laparoscopic resolution. Finally, a comment about a laparoscopic technique.

(Cortés A., A. y col: Cornual pregnancy. Laparoscopic management and a case presentation. Ginec Obst Mex 1999; 67:300).

Presentación del caso:

Se informa el caso de una paciente de 25 años, originaria y residente

de México, D.F., casada, perteneciente a nivel socioeconómico bajo, con antecedente de abuela materna muerta por Ca CU, así como madre portadora de Ca CU. Sin antecedentes personales patológicos de importancia. Con los siguientes antecedentes ginecoobstétricos.

Menarca a los 12 años, tipo menstrual 28-30 x 4, eumenorréica, IVSA a los 16 años, un sólo compañero sexual no circuncidado, G1, P1 eutócico. Leucorrea de un año de evolución, blanca, no fétida, ocasionalmente pruriginosa, sin tratamiento. Detección oportuna del cáncer cervical nunca realizada. Método anticonceptivo con DIU aplicado postparto, y retirado dos meses previos a su ingreso. FUM 19 de Abril de 1998.

Acudió al servicio de Urgencias del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" S.S., por presentar retraso menstrual de ocho semanas, asociado a dolor abdominal de predominio hipogástrico y fosa iliaca izquierda, tipo punzante, de intensidad moderada a severa, sin irradiación y asociado a náusea, mareo y disnea de esfuerzo, así como escasa hemorragia transvaginal, rojo brillante, no fétida.

A la exploración física se encontró conciente, orientada, con palidez ++, con TA 100/60 mmHg, FC 90X', FR 20x', T 36°C.

Piel y mucosas deshidratadas y pálidas ++. Cardiopulmonar con campos pulmonares bien ventilados, área cardíaca con ruidos rítmicos, sin agregados. Mamas simétricas, normotróficas, no secretantes. Abdomen discretamente distendido, con reflejos cutáneos abdominales abolidos. Hiperestesia e hiperbaralgia, con resistencia muscular y signo de Von Blumberg positivo. Ausencia de peristalsis. Genitales externos normales, vulva normal, vagina normal, especuloscopia con cervix posterior, eutrófico, cerrado y epitelizado, con salida de escasa hemorragia rojo brillante. Exploración bimanual con cervix muy doloroso a su movilización y útero en anteflexión, difícil de delimitar por resistencia muscular y dolor. Se maneja como un cuadro abdominal agudo, secundario a embarazo ectópico. Los estudios complementarios informaron: Fracción beta de GCH 3,907 mU/ml. biometría hemática con Hb 14 g/dl. Hto. 40%, leucocitos 7,900 con 1 banda, plaquetas 278,000, TP 77%, TPT 27". EGO en límites normales. Ultrasonografía Pélvica: Útero de 9 cm con plastrón anaxial izquierda de 8 x 4 cm. Por lo que se corrobora diagnóstico clínico y se decide realizar

Hospital General "Dr. Manuel Gea González" S.S., Subdirección de Ginecología y Obstetricia.

* Servicio de Laparoscopia Ginecológica.

** Subdirector de Ginecología y Obstetricia.

*** Médico Anestesiólogo.

manejo laparoscópico, para lo cual bajo anestesia general con intubación orotraqueal, previa colocación de la paciente en posición ginecológica, asepsia y antisepsia abdominogenital, colocación de sonda Foley, se procedió a realizar incisión umbilical de 1 cm y punción con aguja de Verres para pneumoperitoneo hasta 15 mmHg (3 litros). Se coloca trócar de 10 mm a nivel umbilical, y se visualiza cavidad pélvica, encontrando hemoperitoneo, así como embarazo cornual izquierdo roto. Se introducen dos trócares accesorios de 5 mm y se aspira hemoperitoneo de 400 ml, se extrae por sitio de ruptura en región cornual izquierda tejido trofoblástico y se realizó hemostasia con pinza bipolar. Se corroboró hemostasia y se procedió a lavado de cavidad pélvica. Se completa la inspección de la cavidad abdominal y se visualiza retiro de trócares. La evolución postoperatoria fue satisfactoria y la paciente se egresó a las 36 horas en buen estado general. La determinación de fracción beta al séptimo día de postoperatorio fue negativa, tiempo en el que la paciente se reintegró a sus actividades.

■ COMENTARIO

El embarazo cornual es una patología obstétrica rara, que se pre-

senta de 2 a 4% de todos los embarazos ectópicos, alcanzando una incidencia de uno en 2,500 a 5,000 nacimientos vivos^{1,3,4}.

El embarazo cornual es aquel que se presenta entre el ostium tubario y la porción proximal del segmento istmico, por lo que su diferenciación entre embarazo intersticial y cornual representa una dificultad de precisión diagnóstica, y en ambos casos se engloba como embarazo cornual^{2,6}.

La porción intersticial de la salpinx mide aproximadamente un centímetro de longitud, tiene un trayecto tortuoso, y una luz estrecha, dentro de una delgada capa de miometrio. La anatomía de esta región permite una adecuada acomodación del embarazo en crecimiento, iniciando por lo tanto su sintomatología en forma tardía generalmente después de la séptima semana, existiendo en la literatura informes de embarazos de término^{1,6}.

El aumento en la vascularidad de esta región donde los vasos sanguíneos uterinos y ováricos se unen, aunado a un diagnóstico tardío incrementan el riesgo de ruptura traumática y choque hemorrágico, aumentando así al doble la mortalidad materna^{1,3}.

El manejo tradicional del embarazo cornual, ha sido salpin-

gectomía con o sin resección cornual, y en algunos casos histerectomía, todo esto dependiendo de la extensión de la lesión a nivel de la pared uterina, así como interés en la capacidad reproductiva, sin embargo dada la alta mortalidad de esta entidad, existen instituciones en las que por norma se indica histerectomía³. Sin embargo en pacientes bien seleccionadas, un manejo más conservador puede ser utilizado^{4,6}. El manejo laparoscópico es controversial en este tipo de casos, y aunque no existe un consenso, cada vez es más frecuente como manejo de elección, en ocasiones complementado con histeroscopia. Las principales ventajas de este tipo de manejo son; invasión mínima, mínimo dolor postoperatorio, ventajas estéticas, rápida recuperación de la paciente con integración a su vida productiva, así como estancia hospitalaria corta y disminución de los costos hospitalarios. Ventajas en común al manejo del embarazo ectópico por esta vía. Sin embargo dada la poca frecuencia del embarazo cornual, presentamos este caso atendido en nuestro hospital, considerando que se trata de un caso de interés general, ya que existen pocos informes con este tipo de manejo.

■ REFERENCIAS

1. Jain A, Solima E, Luciano A. Ectopic pregnancy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. August 1997; Vol 4, No. 4.
2. Carson S, Buster J. Ectopic pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. October 14, 1993.
3. Bonfante E, Bolaños R, Juárez L. Embarazo cornual. *Ginecología y Obstetricia de México*. 1998; 66, Feb.
4. Kalchman GG, Metzger RM. Interstitial pregnancy following homolateral salpingectomy. Report of two cases and review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 1139-44.
5. Gleicher N, Karande V, Rabin A. Laparoscopic removal of twin cornual pregnancy after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 66: 862.
6. Fernández H, Benífla JL. Medical treatment of cornual pregnancy. *Fertil Steril* 1996; 66: 862.

Evaluación abierta de dinoprostona de liberación prolongada con sistema de recuperación (Formulación de 1.1 MM) en la maduración del cervix desfavorable en la inducción del parto por indicación médica u obstétrica.

■ Dr. J. Daniel Moreno García*, Dr. Marco A. Márquez Becerra**, Dra. Yolanda del Carmen Reyes Compain***, Dr. Arturo A. Juárez Azpilcueta****.

■ RESUMEN

Se realizó un estudio abierto en prospectiva para evaluar el óvulo de dinoprostona de liberación controlada con sistema de extracción en 40 pacientes. El objetivo del estudio consistió en obtener experiencia clínica en México y evaluar su eficacia y seguridad durante su uso. Se obtuvieron los siguientes resultados. Índice de Bishop pretratamiento fue de 2.98 ± 1.23 y postratamiento de 8.33 ± 2.81 donde la diferencia fue significativa ($P = 0.0001$). En 25 pacientes (62.5%) se presentó un parto vaginal espontáneo, en 14 pacientes (35%) se realizó operación cesárea. Las indicaciones para el retiro del óvulo fueron las siguientes: Inicio del trabajo de parto en 19 pacientes (47.5%), final del período de observación planeado en 17 pacientes (42.5%) complicaciones maternas en tres pacientes (7.5%) y complicaciones fetales en uno paciente (2.5%). El tiempo pro-

medio desde la aplicación hasta el retiro del óvulo fue de 8.52 horas, el promedio hasta el inicio del trabajo de parto fue de 10:17 horas, el promedio hasta el inicio del segundo período del parto fue de 14:32 horas, el promedio hasta el parto fue de 16:25 horas, la duración promedio del tratamiento en las 40 pacientes fue de 8:48 horas.

En conclusión este estudio confirma la eficacia de la dinoprostona de liberación controlada con sistema de extracción en cuanto a la maduración cervical, con facilidad de aplicación así como de retiro, con muy buena tolerancia ya que los efectos adversos presentados fueron de (7.5%) hiperestimulación uterina y taquicardia fetal que fueron controlados con el simple retiro del óvulo. Sólo una paciente (2.5%) requirió del apoyo de un beta mimético para controlar la hiperestimulación ocasionada.

(Moreno G., J. D. y col: *Evaluación abierta de dinoprostona de liberación prolongada con sistema de recuperación (Formulación de 1.1 M.M.) en la maduración del cervix desfavorable en la inducción del parto por indicación médica u obstétrica.* Ginec Obst Mex 1999; 67:302).

■ SUMMARY

An open prospective study was carried out in order to evaluate controlled-release-dinoprostone pessary with retrieval system in 40 patients. The objective of the study was to obtain clinical experience in México and to assess its efficacy and safety during use. The following results were obtained. The Bishop Score before treatment was 2.98 ± 1.23 , and after treatment it was 8.33 ± 2.81 . The difference was significant ($P = 0.0001$). Twenty-five patients (62.5%) had spontaneous vaginal delivery, and 14 patients (35%) underwent caesarean section. The indications for

Hospital General Tacuba del ISSSTE.

* Encargado del Servicio de Esterilidad e Infertilidad.

** Coordinador de la División de Ginecología y Obstetricia.

*** Encargado del Servicio de Perinatología.

**** Médico adscrito al Servicio de Ginecología y Obstetricia.

the withdrawal of the pessary were as follow: Start of labor in 19 patients (47.5%), completion of observation period in 17 patients (42.5%), maternal complications in 2 patients (5%) and, maternal and fetal complications in 2 patients (5%). The mean time between pessary insertion and withdrawal was 8.52 hours; the mean time to start of labor was 10:17 hours; the mean time to start of the 2° labor period was 16:25 hours. The mean duration of labor in all 40 patients was 8:48 hours. We conclude that this study confirms the efficacy of controlled-release dinoprostone with retrieval system in cervical ripening, being easy to insert and to withdraw, and well tolerated since adverse events only occurred in 10% of all patients (uterine hyperstimulation and fetal tachycardia which were controlled by merely withdrawing the pessary). Only one patient (2.5%) required beta-mimetic support in order to control the induced uterine hyperstimulation.

(Moreno G., J. D. y col: *Open evaluation of dinoprostone, prolonged liberation with recuperation system (Formulation of 1.1 M.M.) in unfavorable maturing of cervix in delivery induction by medical or obstetrical indication.* Ginec Obst Mex 1999; 67:302).

Como sabemos el uso de prostaglandinas en obstetricia se ha utilizado por más de 20 años¹, y la eficacia para la maduración cervical se ha establecido en numerosos estudios, doble ciego, controlados con placebo o estudios no controlados^{2,4,11}.

El miometrio en esencia es un órgano muscular mientras que el cervix presenta un predominio de tejido fibroconectivo. A medida que

se acerca el final del embarazo, el cervix experimenta cambios biofísicos y bioquímicos, cuya expresión clínica es la maduración cervical^{5,13}.

La dureza del cervix como un órgano de tejido conectivo está determinada por el contenido absoluto de proteoglicanos y el grado de entrecruzamiento intermolecular⁵.

La colágena constituye 80% del peso seco del cervix en la mujer no embarazada. Durante el embarazo el contenido de la colágena cervical disminuye, al final del embarazo representa sólo 35% del peso seco del órgano. Además la extractibilidad de la colágena con ácido acético y pepsina (un índice del número y estabilidad de la hidroxiprolina). Éste aumenta de 18% en el estado de no embarazo, a 79% al final del embarazo y 89% inmediatamente después del parto.

Estos cambios se asocian con incremento en la actividad de dos enzimas extracelulares: la colagenasa y la elastasa de los leucocitos.⁵

La duración de la fase de dilatación de parto es proporcional a la concentración de la colágena cervical y a la extractibilidad de la colágena⁵.

Existen sitios receptores de PGE y PGF en el cervix. La administración local de PG en el cervix de mujeres embarazadas, da como resultado cambios clínicos, histológicos y bioquímicos compatibles con los observados durante la maduración cervical fisiológica^{6,7}.

Existen diversas formas de aplicación de prostaglandinas que pueden ser por administración intravenosa, oral, intraamniótica, intracervical e intravaginal. La administración vía vaginal evita la presencia de vómito, diarrea e hipertensión que a menudo se presentan con la administración vía oral o con preparaciones intravenosas⁸.

En contraste a las otras preparaciones de prostaglandinas E2, la formulación de dinoprostona en forma de óvulo es capaz de liberar en forma controlada (0.3 mg por hora), en una forma de hidrogel (formulación proposs 1.1 mm.)⁹.

El polímero de hidrogel se "incha" en los líquidos o fluidos vaginales con el beneficio de que el óvulo puede ser removido controlando la dosis de PGE2 para terminar el tratamiento y comenzar el trabajo de parto o en el caso de eventos adversos poder controlar la dosis del medicamento o poder suspenderlo.

Para facilitar la recuperación del óvulo, éste está contenido en una pequeña bolsa de polyester dacrón adherido a un sistema de retiro.

El objetivo principal de este estudio fue: 1) Obtener experiencia clínica con esta forma de presentación de dinoprostona en forma de óvulo de liberación prolongada ya que aun no se cuenta en México con ningún estudio referente a este tipo de presentación de prostaglandina. Otros objetivos: 2) Evaluar la eficacia de esta forma de presentación de prostaglandinas en pacientes en los que se requiera inducción de la maduración cervical para el inicio del trabajo de parto. 3) Evaluar la seguridad de la dinoprostona en forma de pesario vaginal de liberación prolongada.

Diseño del estudio

Se realizó en el Hospital General Tacuba un estudio abierto, longitudinal y observacional; incluyéndose un total de 40 pacientes, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Hospital General Tacuba ISSSTE, se incluyeron 40 pacientes

con edades mayores de 18 años y menores de 42 años de edad, con embarazo de término (entre 37 y 42 semanas de gestación) en presentación cefálica, con no más de tres embarazos previos a término, membranas íntegras y una calificación de Bishop menor o igual a 6. Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Embarazo múltiple.
- Malposiciones fetales.
- Más de 3 embarazos previos a término.
- Calificación de Bishop mayor de 6.
- Presentación de ruptura prematura de membranas.
- Parto espontáneo.
- Cirugía uterina previa. (Cesárea, Miomectomía, Plastias uterinas).
- Evidencia de sufrimiento fetal.
- Sospecha de desproporción cefalopélvica.
- Alergia a las prostaglandinas.
- Antecedentes de asma o glaucoma. Exceptuando asma infantil sin recurrencia adulta.
- Medicación con aspirina, paracetamol o medicamento antiinflamatorio no esteroideo. (AINES), dentro de las cuatro horas previas a la inserción del óvulo.
- Temperatura corporal mayor a 37.5° centígrados.
- Pacientes con evidencia de lesiones cardíacas o condiciones cardiovasculares.
- Pacientes en las que hubiera sospecha de SIDA.
- Sangrado genital.

Una vez que fue interrogada y examinada la paciente se le practicaba un registro cardiotocográfico, si éste era informado como normal, previa valoración del Bishop, el

óvulo de dinoprostona era colocado a través de un tacto vaginal, en el fondo el saco posterior en forma transversal al cervix, éste permanecía por un período de observación de 12 horas.

Las indicaciones para el retiro del mismo fueron las siguientes: 1) Inicio del trabajo de Parto (considerándolo tres o cuatro contracciones en 10 min). 2) Ruptura de membranas. 3) Complicaciones maternas (hipertensión uterina, polisistolía, etc.). 4) Complicaciones fetales (taquicardia fetal, sufrimiento fetal, etc).

Al completarse el período de observación, el óvulo fue removido utilizando su propio sistema de recuperación, cualquier suceso fue documentado, si éste se presentaba durante el período de observación y monitoreo. Completado el mismo se valoraba nuevamente el índice de Bishop.

Posteriormente si la paciente presentaba trabajo de parto podía o no continuar con oxitocina, esto dependía del índice de Bishop valorado al momento del retiro del óvulo de dinoprostona así como, si se indicaba la oxitocina, ésta se iniciaba 30 minutos posteriores al retiro del óvulo a una dosis inicial de 2 mUI/L en infusión, la cual iba incrementándose según respuesta de la actividad uterina en la paciente.

■ RESULTADOS

Las edades de las pacientes fueron de 18 a 42 años de edad.

Características obstétricas de las pacientes al inicio del estudio

Las principales características obstétricas de las pacientes fueron, nulíparas 17 pacientes (42.5%), multíparas 23 pacientes (57.5%).

El período de gestación fue de 41 semanas con 0.68 DE, donde el mínimo fue de 39.2 semanas y el máximo de 42.2 semanas.

En las 40 pacientes la indicación para la inducción del trabajo de parto fue de embarazo a término sin trabajo de parto, en todas las pacientes se informó un registro cardiotocográfico normal previo.

Eficacia del tratamiento

El éxito del tratamiento se definió como un incremento en el índice de Bishop de tres o más, o inicio del trabajo de parto, de acuerdo con éste, el valor del índice de Bishop promedio fue de 2.98 ± 1.23 , pretratamiento y postratamiento de $8.33 \pm 2.81^*$ donde la diferencia fue significativa ($p = 0.001$).

La calificación del Bishop mayor a seis, se encontró en 33 pacientes (82.5%). Las 40 pacientes que entraron en el estudio mostraron un incremento mayor a 3 (100%).

Tabla I

Razones para el retiro y resultados de la vía de nacimiento.

Razón para el retiro del óvulo	n = 40	%
Inicio del trabajo de parto	19	47.2
Final del período de observación planeado	17	42.5
Complicaciones maternas	2	5
Complicaciones maternas y fetales	2	5
Vía de nacimiento		
Vaginal espontáneo	25	62.5
Operación cesárea	14	35
Extracción con fórceps	1	2.5

Las razones más importantes para el retiro del óvulo fueron las siguientes: Inicio del trabajo de parto en 20 pacientes (50%) y conclusión del período de observación en 17 pacientes (42.5%), por lo tanto se observó que en 90% de las pacientes resultó eficaz, el manejo del óvulo con dinoprostona de liberación prolongada. Las complicaciones fetales se presentaron sólo en dos pacientes (5%), y éstas consistieron en taquicardia fetal, la cual fue secundaria a la hiperestimulación uterina identificadas durante la monitorización con el registro cardiotocográfico. Las complicaciones maternas sólo se presen-

taron en cuatro pacientes (10%), la cual consistió en hiperestimulación uterina, cabe hacer mención que en algunas de las pacientes se informó más de una complicación (taquicardia fetal e hiperestimulación uterina). Una vez que se presentó esta complicación, sólo en una paciente persistió a pesar del retiro del óvulo de dinoprostona.

Se utilizó oxitocina en 26 pacientes (62.5%) con una dosis promedio de 2.20 ± 0.58 UI (con un mínimo de dos y máximo de cuatro). Con una duración en horas promedio de 9:16 horas, con un máximo 18.41 horas y un mínimo de 55 minutos.

Vía de nacimiento

En 26 pacientes (65%) se presentó un parto vaginal, de éstos, en 16 pacientes (40%) se utilizó oxitocina y 10 pacientes (25%) fueron vaginal espontáneo, en 14 pacientes (35%) se realizó operación cesárea en donde las indicaciones fueron las siguientes: taquicardia fetal persistente³, hiperestimulación uterina (polisistolia)², fallas en la inducto conducción⁴, sufrimiento fetal², variedad de posición transversa persistente¹ y DCP². En ningún caso se informaron complicaciones como hipotonía uterina o hemorragia post parto.

Tiempos del estudio

El tiempo promedio desde la aplicación hasta el retiro del óvulo fue de 8:52 horas, el promedio hasta el inicio del trabajo de parto fue de 10:17 horas, el promedio hasta el inicio del 2º período del parto fue de 14:32 horas, el promedio hasta el parto fue de 16:25 horas, la duración promedio del tratamiento en las 40 pacientes fue de 8:48 horas.

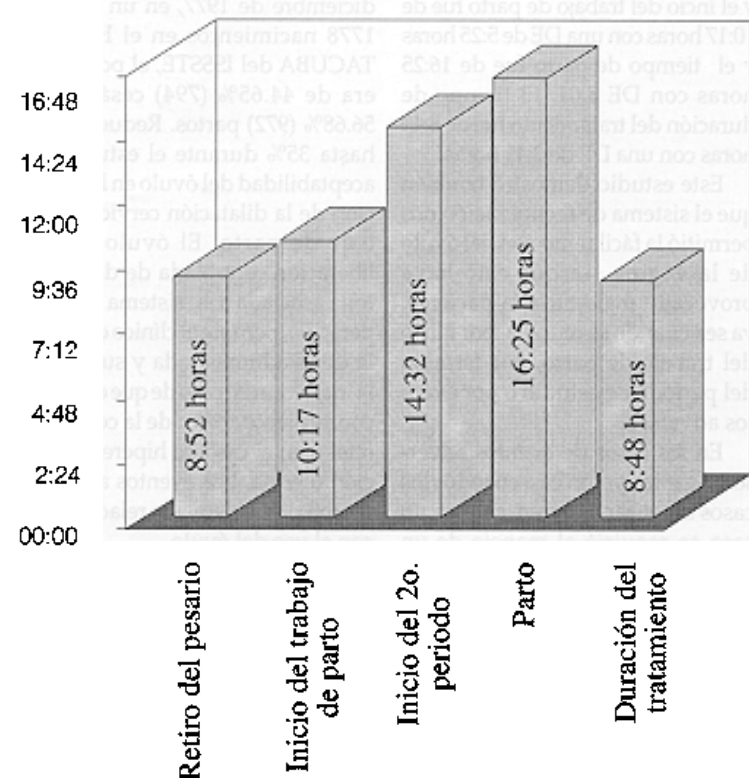
En la figura 1 se muestra la diferencia en tiempo (cuantificado en horas) entre la inserción del tratamiento y la respuesta de la paciente.

En 18 pacientes (45%) se informó un inicio de la actividad uterina mayor a tres horas después de la inserción del óvulo, pero en ninguna se requirió suspender el estudio.

Gráfico de tiempo del estudio

De las 25 pacientes (62.5%) que presentaron parto espontáneo o vaginal, nueve pacientes (22.5%) de la población total tuvieron una duración menor o igual a 12 horas entre la inserción del óvulo y el nacimiento del producto.

Figura 1.



Tiempos del estudio.

En 10 pacientes (25%) de las que presentaron parto vaginal espontáneo, NO se requirió el uso de oxitocina y el tiempo entre la aplicación del tratamiento y el parto fue de 14.31 horas.

Evaluación fetal

Las calificaciones de Apgar al nacimiento en general fueron de ≥ 8 al 1 min y 5 min en 39 neonatos (97.5%) y ≤ 7 al 1 min y 5 min sólo en un neonato (2.5%). Cabe mencionar que la calificación mayor de Apgar en este hospital (TACUBA ISSSTE) es de 8/9. La condición de los neonatos se informó como satisfactoria en todos los casos.

Aceptabilidad, eficacia y seguridad del sistema de recuperación

En 38 pacientes hubo aceptabilidad del "pesario" (dinoprostona en forma de óvulo de liberación prolongada con sistema de recuperación). Sólo dos pacientes informaron malestar (dolor abdominal), pero nunca en forma severa, por lo que no existió razón para retirarlo.

La facilidad con la que el óvulo puede ser removido utilizando su propio sistema de recuperación, se manejó en todas las pacientes, no ocurrieron pérdidas espontáneas del óvulo durante el periodo en que se mantuvo en observación. El óvulo fue removido sin dificultad en 100% de los casos.

Los eventos adversos, se presentaron en cuatro pacientes (10%) y fueron la presencia de dolor ab-

dominal en dos pacientes (5%), hiperestimulación uterina y taquicardia fetal en dos pacientes (5%), en dos casos ameritó el retiro del óvulo. El dolor abdominal se consideró posiblemente relacionado con el medicamento en estudio y la hiperestimulación como probablemente relacionada.

■ COMENTARIO

La formulación de liberación prolongada de dinoprostona, logró una tasa de éxito en prácticamente las 40 pacientes (100%) donde se logró una modificación del índice de Bishop mayor o igual a 3 y en 33 pacientes (82.5%) donde se logró un índice de bishop mayor o igual a 6. Del total de las pacientes, 62.5% presentó un parto vaginal espontáneo. El tiempo promedio entre la inserción del óvulo y el inicio del trabajo de parto fue de 10:17 horas con una DE de 5:25 horas y el tiempo de parto fue de 16:25 horas con DE 8:01. El tiempo de duración del tratamiento fue de 8:48 horas con una DE de 3:41 horas.

Este estudio demostró también que el sistema de recuperación nos permitió la fácil remoción del óvulo de la vagina sin que esto haya provocado malestar a la paciente, ya sea cuando se retiraba por inicio del trabajo de parto, por término del periodo de estudio o por eventos adversos.

En los casos de eventos adversos, disminuyeron casi en todos los casos al retirar el óvulo, solo en un caso se requirió el manejo de un

beta mimético para inhibir la hiperestimulación uterina.

Como se mencionó anteriormente, sólo en 7.5% de las pacientes se presentó hiperestimulación uterina. El 5% remitió con el solo retiro del óvulo y sólo en 2.5% persistió a pesar del retiro. De 7.5% mencionado anteriormente sólo 5% se presentó taquicardia fetal la cual fue secundaria a la hiperestimulación uterina ocasionada por el óvulo de dinoprostona.

Estos porcentajes son equivalentes a los valores publicados para estos eventos y con otros datos acumulados de investigaciones clínicas previas con el óvulo^{10,12}

En conclusión, este estudio nos confirma la eficacia, además de que ser redujo el índice de cesárea que durante el periodo de enero a diciembre de 1977, en un total de 1778 nacimientos en el Hospital TACUBA del ISSSTE, el porcentaje era de 44.65% (794) cesáreas vs 56.68% (972) partos. Reduciéndose hasta 35% durante el estudio. La aceptabilidad del óvulo en la inducción de la dilatación cervical y trabajo de parto. El óvulo con su liberación controlada de dinoprostona asociada a su sistema de recuperación, permite al clínico controlar la dosis administrada y suspender la inducción en caso de que el evento concerniente acerca de la condición fetal o en el caso de hiperestimulación uterina. Los eventos adversos fueron probablemente relacionados con el uso del óvulo.

■ REFERENCIAS

1. Mackenzie IZ. *The unripe cervix and its management for labor induction*. An Acad Med 1993; 21: 151-157.
2. Brindley BA, Sokol RJ. *Induction and augmentation of labor: Basis and methods for current practice*. Obstet Gynecol Surv 1988; 43(12): 730-43.
3. Williams JK, Wilkerson WG, O'Brien WF, Knuppel RA. *Use of prostaglandins E2 topical gel in high risk patients: a critical analysis*. Obstet Gynecol 1985; 66: 769-773.
4. Rayburn WF. *Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: a critical analysis*. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 529-534.
5. Ekman G, Malmström A, Uldberg N, Ulmsten U. *Cervical collagen: An important regulatory of cervical function in term labor*. Obstet Gynecol 1986; 67: 633.
6. Mackenzie IZ, Embrey MP. *Cervical ripening with intravaginal prostaglandin E2 gel*. Br Med J 1977; (2): 1381-1384.

7. Mackenzie IZ, Embrey MP. A comparison of PGE₂ alpha cervical gel for ripening the cervix before induction of labor. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86(3): 167-70.
8. Vierce MJNC, Van Oppen ACC. Comparison of prostaglandins and oxytocin for inducing labour. "An effective care in pregnancy and childbirth". eda Chalmers I, Enkin M, Kienze M. 1992. Oxford University Press p. 1080-1111.
9. Calder AA, Mackenzie IZ. Review of progestin a controlled release dinoprostone (prostaglandin E₂ pessary). *J Obstet Gynecol* 1997; 17 (Suppl 2) p. 553-567.
10. Mackenzie IZ, Embrey MP. The influence of preinduction vaginal prostaglandin E₂ upon subsequent labor. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85(9): 657-61.
11. Mozurkewich EL, Wolf FM. Premature rupture of membranes at term: a meta analysis of three management schemes. *Obstet Gynaecol* 1977; 89(6): 1035-45.
12. Doany W, McCarty J. Outpatient management of the uncomplicated postdated pregnancy with intravaginal prostaglandin E₂ gel and membrane stripping. *J Matern Fetal Med* 1997; 6(2): 71-8.
13. Winkler M, Kemp B, Hauptmann S, Rath W. Parturition: Steroids, prostaglandin E₂, and expression of adhesion molecules by endothelial cells. *Obstet Gynecol* 1997; 89(3): 398-402.

Tendencia de los embarazos terminados por operación cesárea en México durante el periodo 1991-1995.

■ Dr. Servando J. Juárez Ocaña*, Dr. Arturo Fajardo Gutiérrez*, Dr. Gregorio Pérez Palacios**, Dr. Ricardo G. Guerrero Morales**, Dr. Alejandro Gómez Delgado***.

■ RESUMEN

En las tres últimas décadas se produjo una tendencia mundial a incrementar el número de cesáreas como alternativa de resolución obstétrica, fenómeno para el cual se ha propuesto una gran variedad de explicaciones, y de lo cual poco se conoce en las instituciones que integran el Sistema Nacional de Salud (SNS) en México. Identificar la tendencia de los embarazos terminados por operación cesárea durante los años de 1991 a 1995 en las 32 entidades federativas del país, así como de todas las instituciones que integran el SNS. Estudio descriptivo, transversal y retrolectivo, se utilizó fuentes secundarias de información. Se utilizaron los datos de la Dirección General de Estadística e Informática de la Secretaría de Salud (DGEL-SSA), de cada uno de los 32 estados del país, de los años de 1991 a 1995, del número de operaciones cesárea registradas en los hospitales del SNS. A partir de las bases de datos, se elaboraron tablas de frecuencias, se calcularon las tasas de cesárea específicas por año para cada una de las entidades federativas y para cada una de las instituciones del SNS. Se establecieron las tendencias seculares, usando las tasas de

cesárea de cada año del estudio, elaborándose para cada una de las entidades federativas y para cada una de las instituciones del SNS. Se realizó un análisis bivariado y de tendencia en el que se estimó la razón de momios (OR) e intervalos de confianza a 95% (IC 95%). Se utilizó la prueba de chi cuadrada de tendencia lineal y el nivel de significancia estadística se fijó en 0.05 bimarinal. Durante el periodo de estudio, se atendieron en el país, en todas las unidades médico-hospitalarias del SNS, 7 503 817 nacimientos, de los cuales 1 929 865 (25.72%) fueron resueltos por operación cesárea. En forma global durante el periodo de estudio hubo una clara tendencia al incremento de la operación cesárea, ya que todo el SNS en el año de 1991 la tasa fue 20.44% y en el año de 1995 de 28.58%, el incremento para este periodo fue de 39.82%, con valores de OR de tendencia de 1.56; IC 95% 1.55-1.57, "p" < 0.05. Las instituciones que brindan atención a la población abierta tuvieron un incremento de 35.08% [OR de tendencia 1.45; IC 95% 1.43-1.46, "p" < 0.05], correspondiendo a los Sistemas Estatales de Salud para el año de 1995 la tasa más elevada de 29.78%, el resto de las instituciones tuvieron

tasas que oscilaron entre 16.57% para el IMSS/SOLIDARIDAD y 21.7% para la Secretaría de Salud (SSA), todas con incrementos con significancia estadística. En relación a las instituciones que brindan atención a población derechohabiente el incremento fue de 53.27% [OR de tendencia de 1.82, IC 95% 1.81-1.83, "p" < 0.05], correspondiendo a la Secretaría de la Defensa Nacional para el año de 1995 la tasa más elevada de 52.15%, el resto de las instituciones tuvieron tasas que oscilaron entre 33.52% para el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y 43.89% para el Instituto de Servicios y Seguridad Social para los trabajadores del Estado (ISSSTE), con excepción de la gerencia de Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos (PEMEX) y la Secretaría de Marina (SECMAR) todas tuvieron incrementos con significancia estadística. Al efectuar la revisión de la tasa de operación cesárea para los 32 estados de la República Mexicana, encontramos que en el año de 1995, la tasa promedio nacional fue de 28.58%, correspondiendo al estado de Zacatecas la más baja de 19.82% y a Nuevo León la más alta de con 42.14%. Todos los estados tuvieron incre-

* Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS, Méx., D.F.

** Dirección General de Salud Reproductiva SSA.

*** Coordinación de Investigación, CMN Siglo XXI, IMSS.

mentos que oscilaron entre 23.55% para Chiapas y 67.97% para Querétaro, y así mismo en todos ellos los incrementos fueron muy significativos estadísticamente. En conclusión, se encontró que tanto a nivel de las instituciones del SNS, como de los estados de la República Mexicana las tasas de operación cesárea son de las más altas en el mundo, independientemente de las grandes variaciones institucionales e interestatales; siendo las instituciones más afectadas las que brindan atención a pacientes derechohabientes, y los estados con un mayor grado de desarrollo socioeconómico.

(Juárez O., S.J. y col: *Tendencia de los embarazos terminados por operación cesárea en México durante 1991-1995*. Ginec Obst Mex 1999; 67:308).

SUMMARY

In the last decades has been a worldwide trend to increase the number of cesarean sections as an alternative of obstetric resolution, phenomenon for which it was proposed a variety of explanation, this fact remains practically unknown in the institutions of the National Health System (NHS) in México. To identify the trend of the pregnancy to end for cesarean sections during the years of 1991-1995 in the 32 states of the country, as well as of all the institutions of the National Health System. Descriptive, cross sectional and retrospective. We use the data of the Bureau of Statistics and Informatics of the Health Ministry of each one of the 32 states of the country, of the years 1991 to 1995, and of the number of cesarean sections made in the hospitals of the different institutions

of the NHS. We started off with a data-base, to calculate frequency tables, and the specific rate of the cesarean section for each year, for each one of the states and institutions of the NHS. We calculate the secular trends using the annual rates of cesarean section, for each one of the states and institutions of the NHS. We also made bivariate analysis and estimated the odds ratio (OR) and 95% Confidence Interval (95% IC); and the statistic χ^2 for trend, setting the two tailed statistic significance level of 0.05. During the study period, there was 7,503,817 births in all hospitals of the NHS, of these births 1,929,865 (25.72%) was resolved by cesarean section. For the whole period it there was a clear trend to increment of the cesarean section, the rate for 1991 was 20.44%, and by 1995 was 28.58%, the raise for the period was 39.82%, with values of the OR for trend of 1.56; 95% IC (1.55-1.57), "P" < 0.05. The rate for institutions attending open population had an increment of 35.08% [OR trend 1.45; 95% IC (1.43-1.46), "p" < 0.05], of them the highest rate was for the State System of Health in 1995 with 29.78%, the rates for the remaining institutions varied from 16.57% for the IMSS/SOLIDARIDAD and 21.7% for the Health Ministry, all trends were statistically significant. In relation to the institutes attending closed population the raise was of 53.27% [OR trend 1.82; 95% IC (1.81-1.83), "p" < 0.05], with the highest rate for the National Defense Ministry which had a rate of 51-15%, the rates for the remaining institutions varied from 33.52% for the Mexican Institute of Social Security (IMSS) to 43.89% for the Institute of Safety and Social Services for the State Workers (ISSSTE), with exception

of the Management of the Medical Services of the Mexican Oils (PEMEX) and the Marine Ministry (SECMAR), all trends were statistically significant. When the analysis of the cesarean section rates for the 32 states of the Mexican Republic was carried-out, we found that in 1995, the national average rate was 28.58%, the lowest rate corresponded to the state of Zacatecas with 19.82% and the highest to the state of Nuevo Leon with 42.14%. There was a tendency to increment for all states which varied from 23.55% for the state Chiapas and 67.97% for the states of Querétaro, all increments were statistically significant. We conclude, that rates of cesarean section for both, institutions of NHS and states of the Mexican Republic, are of the highest in the world, no matter what big the interinstitutional and interstate variation are. The highest rates occurred in institutions attending closed population, and the states with a higher degree of socioeconomic development.

(Juárez O., S.J. y col: *Trend of pregnancies ended by cesarean section in México, between 1991-1995*. Ginec Obst Mex 1999; 67:308).

En las tres últimas décadas se incrementó el número de operaciones cesárea como alternativa de resolución obstétrica¹ Se han investigado los niveles y tendencias de los años 1970s y 1980s en las tasas de operación cesárea en diversos países y se ha encontrado diferencias muy importantes de esta práctica, con tasas que fluctúan por cada 100 nacimientos de 7% en Checoslovaquia, 16% en Inglaterra, 25% en Estados Unidos de Nor-

teamérica (EUA) y Canadá, y por arriba de 35% en Brasil². Y existe un interés creciente acerca de su asociación con la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Algunas de las razones dadas recientemente para este incremento son el miedo al litigio³, los incentivos financieros⁴, y fundamentalmente el estilo de la práctica médica¹, entre otros muchos factores.

En los EUA la operación cesárea se quintuplicó de 5% en 1964 a 25% en 1988, una cuarta parte de todos los niños nacieron por este procedimiento, y aproximadamente la mitad eran realizadas sólo porque las mujeres habían tenido una operación previa. Esto les representaba un millón de cesáreas al año, haciendo que ese procedimiento fuera el más frecuentemente realizado, como la operación principal en este país. Este aumento en el número de mujeres que han tenido operaciones cesárea ha sido considerada la "crisis más urgente que ha enfrentado la obstetricia"⁵, incremento considerado dramático sin una mejoría proporcional en los resultados de los recién nacidos, constituyéndose en una emergencia de prioridad nacional para los EUA⁶, por lo que los objetivos del Departamento de Salud de este país clamaron por una reducción en las tasas nacionales de operación cesárea en no más de 15% de todos los nacimientos para el año 2000⁷. Por lo que en tan sólo cuatro años han logrado una reducción de la tasa nacional de operación cesárea de 25% en 1988 a 21.8 en 1993⁸, mediante un programa emprendido para mejorar la calidad de la atención obstétrica y reducir las tasas de nacimientos por operación cesárea, el cual involucró varios componentes, tales como la elaboración de lineamientos y diccionarios para

estandarizar una serie de términos y procedimientos obstétricos comunes, y que fueron enviados por correo a todos los miembros del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (CAOG), seminarios educativos y la aplicación de un programa externo de revisión⁹.

En México, en la literatura médica nacional existen informes como la de Castelazo Ayala en 1957, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Núm. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), señalando una tasa de operación cesárea de 2.3%¹⁰. En una revisión efectuada en el periodo de 1976 a 1983 por la Dirección General de Salud Pública en el Distrito Federal, se manifestó una clara preocupación porque en los cuatro hospitales que dependían de ésta (Hospital de la Mujer, Hospital General de México, Hospital Juárez de México y Hospital Nacional Homeopático), se encontraron tasas de operación cesárea que eran ascendentes para el periodo de estudio, y que oscilaban entre 14.62% y 19.15% respectivamente para los años de referencia¹¹. Así mismo en el año de 1990, Pineda GE, y col., en el Centro Médico Hospitalario 20 de Noviembre del Instituto de Servicios y Seguridad Social para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), refieren una tasa de operación cesárea de 32.0% y hasta 42.8% en los hospitales de concentración¹². En la actualidad en las instituciones de tercer nivel de atención, las tasas de operación cesárea fluctúan entre 52.0% y 54.5% cifras que son altas, las cuales son superadas por tasas de 60% en los hospitales privados¹³.

El objetivo de este artículo es proporcionar las tasas y la tendencia de la determinación de los embarazos por operación cesárea

registrada durante los últimos cinco años en las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud (SNS) en México, así como en sus 32 entidades federativas.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: descriptivo, transversal y retrolectivo, Fuentes de datos: Fuentes secundarias. Se utilizaron los datos del "Boletín de Información Estadística. Vol. 1 de Recursos y Servicios del Sistema Nacional de Salud", publicado por la Dirección General de Estadística e Informática de la SSA, de cada uno de los 32 estados del país, Periodo de estudio: Enero de 1991 a diciembre 1995, variables: número de atenciones obstétricas y específicamente las operaciones cesárea registradas en las unidades hospitalarias de las instituciones que integran el SNS en las 32 entidades federativas. Análisis estadístico: a partir de las bases de datos, se elaboraron tablas de frecuencias. Se calcularon las tasas de cesárea, dividiendo el número de operaciones cesárea realizadas (numerador), entre el número total de nacimientos vaginales y abdominales (denominador), y multiplicando el resultado por cien. Se calcularon tasas específicas por año para cada una de las entidades federativas y para cada una de las instituciones del Sistema Nacional de Salud, las modificaciones absolutas y porcentuales del número de tasas de las operaciones cesárea, para cada uno de los años de estudio. Una vez obtenidas las tasas se establecieron las tendencias seculares, mediante el procedimiento de calcular la regresión estadística lineal usando las tasas de cesárea de cada año de nuestro estudio y tomando el lapso de estudio como de 0 a 5 años. Las regresiones lineales se elaboraron

para cada una de las entidades federativas y para cada una de las instituciones del Sistema Nacional de Salud. Para medir la fuerza de asociación entre los valores de las modificaciones porcentuales de los años que comprende el estudio, se realizó un análisis bivariado y de tendencia en el que se estimó la razón de momios (OR) e intervalos de confianza de 95% (IC 95%). Para estimar el grado de asociación entre los valores de las modificaciones porcentuales de los años del estudio se utilizó la prueba de chi

cuadrada de tendencia lineal y el nivel de significancia estadística se fijó en 0.05 bimarginal.

■ RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se atendieron en el país, en todas las unidades médico hospitalarias del Sistema Nacional de Salud, 7,503,817 nacimientos, de los cuales 1,929,865 (25.72%) fueron resueltos por operación cesárea. En forma global durante el periodo de estudio hubo una clara tendencia al incremento de la operación cesárea, ya que a nivel de todas

las instituciones del SNS, en el año de 1991 se atendieron un total de 1,547,001 nacimientos, en los cuales la resolución por cesárea fue en 316,227, lo que corresponde a una tasa de 20.44%. Así mismo para el año de 1995 la cantidad de nacimientos atendidos fue de 1,510,625 en los cuales la resolución por cesárea fue en 431,825 con una tasa de 28.58%. El incremento de acuerdo a las tasas de los años de referencia fue de 39.82%, con valores de OR de tendencia de 1.56, (IC 95% de 1.55-1.57; y valor de "p" < 0.05).

Tabla I

Tendencia de los embarazos terminados por operación cesárea República Mexicana 1991-1995.

Estados	1991		1995		Número	Modificación porcentual 1/			
	Número	Tasa 2/	Número	Tasa 2/		Tasa 2/	OR 3/	IC 95% 4/	"P" 5/
República Mexicana	316 227	20.44	431 825	28.58	+ 36.55%	+ 39.82%	1.56	1.55-1.57	0.00000
1. Aguascalientes	3 418	15.56	5 002	23.12	+ 46.34%	+ 48.58%	1.63	1.55-1.71	0.00000
2. Baja California	8 806	20.54	12 314	30.71	+ 39.84%	+ 47.19%	1.71	1.66-1.77	0.00000
3. Baja California Sur	2 006	21.55	2 600	30.35	+ 29.61%	+ 40.83%	1.59	1.48-1.70	0.00000
4. Campeche	2 098	23.21	3 204	30.41	+ 52.72%	+ 31.02%	1.45	1.36-1.54	0.00000
5. Coahuila	12 526	20.50	15 502	29.44	+ 23.76%	+ 43.61%	1.62	1.58-1.66	0.00000
6. Colima	3 176	23.07	3 638	32.29	+ 14.54%	+ 39.96%	1.59	1.50-1.68	0.00000
7. Chiapas	6 514	20.21	10 917	24.97	+ 67.59%	+ 23.55%	1.31	1.27-1.36	0.00000
8. Chihuahua	10 511	19.75	13 557	27.69	+ 29.0%	+ 40.20%	1.56	1.51-1.60	0.00000
9. Distrito Federal	56 093	25.00	65 793	35.43	+ 17.29%	+ 41.72%	1.65	1.62-1.67	0.00000
10. Durango	5 203	17.00	6 686	24.31	+ 28.50%	+ 43.0%	1.57	1.51-1.63	0.00000
11. Guanajuato	13 232	18.22	18 239	24.42	+ 37.84%	+ 34.03%	1.45	1.41-1.49	0.00000
12. Guerrero	5 281	17.33	7 667	23.92	+ 45.18%	+ 38.03%	1.50	1.44-1.56	0.00000
13. Hidalgo	5 894	17.07	8 756	24.37	+ 48.56%	+ 42.76%	1.56	1.51-1.62	0.00000
14. Jalisco	22 908	20.84	29 477	28.38	+ 28.67%	+ 36.18%	1.51	1.48-1.54	0.00000
15. Edo. de México	25 924	18.56	36 381	25.71	+ 40.34%	+ 38.52%	1.52	1.49-1.55	0.00000
16. Michoacán	8 584	15.37	11 998	22.40	+ 35.05%	+ 45.74%	1.59	1.54-1.64	0.00000
17. Morelos	4 132	21.11	6 999	33.06	+ 69.38%	+ 56.61%	1.85	1.76-1.93	0.00000
18. Nayarit	2 933	16.21	3 881	21.95	+ 32.32%	+ 35.41%	1.45	1.38-1.53	0.00000
19. Nuevo León	21 294	28.08	28 860	42.14	+ 35.53%	+ 50.07%	1.87	1.82-1.91	0.00000
20. Oaxaca	6 442	18.24	10 379	25.23	+ 61.11%	+ 38.32%	1.51	1.46-1.57	0.00000
21. Puebla	10 027	18.67	14 848	25.45	+ 48.08%	+ 36.31%	1.49	1.45-1.53	0.00000
22. Querétaro	4 372	15.80	7 478	26.54	+ 71.04%	+ 67.97%	1.92	1.85-2.01	0.00000
23. Quintana Roo	2 747	22.14	4 297	30.96	+ 56.42%	+ 39.84%	1.58	1.49-1.67	0.00000
24. San Luis Potosí	6 018	15.96	8 169	21.30	+ 35.74%	+ 33.46%	1.42	1.37-1.48	0.00000
25. Sinaloa	11 458	20.23	14 301	28.80	+ 24.81%	+ 42.36%	1.59	1.53-1.64	0.00000
26. Sonora	9 144	20.35	11 798	27.73	+ 29.02%	+ 36.26%	1.50	1.46-1.55	0.00000
27. Tabasco	6 456	23.04	8 683	29.67	+ 34.49%	+ 28.78%	1.41	1.36-1.46	0.00000
28. Tamaulipas	11 002	23.87	16 421	31.77	+ 49.25%	+ 33.09%	1.49	1.44-1.53	0.00000
29. Tlaxcala	3 031	19.32	4 409	27.55	+ 45.56	+ 42.60%	1.59	1.51-1.67	0.00000
30. Veracruz	16 163	18.99	26 412	29.02	+ 63.41%	+ 52.82%	1.74	1.71-1.78	0.00000
31. Yucatán	5 284	21.39	7 964	30.25	+ 50.72%	+ 41.42%	1.59	1.53-1.66	0.00000
32. Zacatecas	3 082	14.22	4 896	19.82	+ 58.86%	+ 39.38%	1.49	1.42-1.57	0.00000

Fuente: Boletín de Información Estadística, Vol. 1 de Recursos y Servicios del Sistema Nacional de Salud 1991-1995.

1/ Modificación Porcentual entre los años de 1981 y 1995.

2/ Tasa por 100 atenciones obstétricas de parto.

3/ OR = Razón de Momios.

4/ IC 95% = Intervalo de Confianza del 95%.

5/ "P" = Probabilidad.

Tabla II

Tendencia de los embarazos terminados por operación cesárea.
Sistema Nacional de Salud. República Mexicana 1991-1995.

Años	Población abierta			Población derechohabiente			Nacional		
	Nacimientos atendidos	Operación cesárea	Tasa/1 cesáreas	Nacimientos atendidos	Operación cesárea	Tasa/1 cesáreas	Nacimientos atendidos	Operación cesárea	Tasa/1 cesáreas
1991	513 075	81 187	15.82	1 033 926	235 040	22.73	1 547 001	316 227	20.44
1992	591 032	109 048	18.45	849 620	257 247	30.28	1 440 632	366 295	25.42
1993	622 578	116 022	18.63	849 667	277 669	32.68	1 472 245	393 691	26.74
1994	677 678	136 379	20.12	855 616	285 448	33.36	1 533 294	421 826	27.51
1995	701 530	149 933	21.37	809 095	281 893	34.84	1 510 625	431 826	28.58
Total	3 105 893	592 568	19.08	4 397 924	1 337 297	30.41	7 503 817	1 929 865	25.72

Fuente: Boletín de Información Estadística. Vol. 1 de Recursos y Servicios del Sistema Nacional de Salud.
1/Tasa por 100 atenciones obstétricas de parto.

Al efectuar una revisión de la tasa de cesárea para los 32 estados de la República Mexicana, encontramos que en 1991 la tasa promedio nacional fue de 20.44%, correspondiendo la tasa más baja al estado de Zacatecas de 14.22% y la más alta al estado de Nuevo León con 28.08%. En relación al año de 1995 la tasa promedio nacional fue de 28.58%, y también correspondió a Zacatecas la tasa baja con 19.82% y a Nuevo León la más alta con 42.14%. Todos los estados tuvieron durante el período del estudio incrementos en sus tasas de operación cesárea que oscilaron entre 23.55% para el es-

tado de Chiapas y 67.97% para el estado de Querétaro. En los estados, los valores de OR de tendencia, IC 95% y el valor de "p" fueron estadísticamente muy significativos (Tabla I).

Al analizar la información de acuerdo al tipo de población a la que brindan atención las instituciones del SNS¹, encontramos para el caso de la población abierta, una tasa de cesáreas en el año de 1991 de 15.82% con un aumento gradual hasta de 21.37% para el año de 1995, lo que representa un incremento para este periodo de 35.08%, con un OR de tendencia de 1.45, (IC 95% 1.43-1.46, y un valor de "p" < 0.05). Con respecto a la población derechohabiente presentó una tasa de 22.73% para 1991, y también un incremento gradual hasta el 34.84% para el año de 1995, lo que representa un incremento de 53.27%, con un OR de tendencia de 1.82, (IC 95% 1.81-1.83; y un valor de "p" < 0.05). Como podemos observar la tendencia al incremento ha sido más importante para las instituciones que brindan atención a población derechohabiente (Tabla II).

En relación a las instituciones del SNS que brindan atención a población abierta encontramos que

todas tienen incrementos en la tendencia de las tasas de las operaciones cesárea, que oscilan entre 14.83% para el IMSS/SOLIDARIDAD y 217.14% para los servicios Estatales de Salud. En el resto de las instituciones, los valores de OR de tendencia, IC 95% y el valor de "p" fueron estadísticamente significativos (Tabla III). Lo que nos permite determinar que en su gran mayoría son inferiores en relación a la tendencia de la tasa nacional referida, ya que tan sólo es superada por los Servicios Médicos Estatales para población abierta. Así mismo corresponde a IMSS/SOLIDARIDAD las tasas de tendencias más bajas.

En relación a las instituciones del SNS que brindan atención a población derechohabiente encontramos que no todas tienen incremento en la tendencia de las tasas de operación cesárea, ya que los Servicios Médicos de PEMEX tienen una disminución de 2.28% y la Secretaría de Marina tuvo una modificación mínima (+0.67). En el caso de PEMEX esta situación es interesante porque durante los años de 1991 a 1994 su tendencia había sido claramente al incremento, con las tasas más altas del período,

¹ En México las instituciones que brindan servicios de salud, se clasifican de acuerdo al tipo de población que atienden. Se les refiere como servicios de salud para población derechohabiente cuando la atención que brindan es a trabajadores asalariados y a sus familiares como un derecho laboral, las instituciones de este tipo son el IMSS, ISSSTE, PEMEX, SEDENA y SECMAR, y como servicios de salud para población abierta, a los que brindan atención a la población en general, que incluye individuos no asalariados, desempleados, jornaleros y trabajadores del campo sin derecho a los servicios para población derechohabiente, las instituciones de este tipo son la SSA, IMSS/SOLIDARIDAD, DDF, y los servicios médicos estatales que dependen directamente de los gobiernos de cada estado.

Tabla III

Tendencia de los embarazos terminados por operación cesárea. Sistema Nacional de Salud, República Mexicana 1991-1995.

Instituciones	1991		1995		Modificación porcentual 1/				
	Número	Tasa 2/	Número	Tasa 2/	Número	Tasa 2/	OR 3/	IC 95% 4/	"P" 5/
Sistema Nacional de Salud	316 227	20.44	431 825	28.58	+ 36.55%	+ 39.82%	1.56	1.55-1.57	0.00000
Población abierta	81 187	15.82	149 933	21.37	+ 84.68%	+ 35.08%	1.45	1.43-1.46	0.00000
SSA	62 704	16.57	103 427	21.70	+ 64.94%	+ 30.96%	1.40	1.38-1.41	0.00000
DDF	4 684	15.34	7 125	20.01	+ 52.11%	+ 30.44%	1.38	1.33-1.44	0.00000
IMSS/Solidaridad	11 523	14.43	21 328	16.57	+ 85.09%	+ 14.83%	1.18	1.15-1.21	0.00000
Estatal	2 276	9.39	18 053	29.78	+ 693.19%	+ 217.1%	4.09	3.90-4.29	0.00000
Población derechohabiente	235 040	22.73	281 893	34.84	+ 19.93%	+ 53.27%	1.82	1.81-1.83	0.00000
IMSS	202 982	21.78	236 213	33.52	+ 16.37%	+ 53.90%	1.81	1.80-1.82	0.00000
ISSSTE	24 144	30.10	31 846	43.89	+31.90%	+ 45.81%	1.82	1.78-1.86	0.00000
PEMEX	4 654	38.95	2 535	38.06	- 45.53%	- 2.28%	0.96	0.91-1.02	0.23
SEDENA	2 125	30.68	3 156	52.15	+ 48.52%	+ 69.98%	2.46	2.29-2.65	0.00000
SECMAR	1 135	37.15	1 343	37.40	+ 18.32%	+ 0.67%	1.01	0.91-1.12	0.85

Fuente: Boletín de Información Estadística Vol. 1 de Recursos y Servicios del Sistema Nacional de Salud 1991-1995.

1/ Modificación Porcentual entre los años de 1991 y 1995.

2/ Tasa por 100 atenciones obstétricas de parto.

3/ OR = Razón de Momios.

4/ IC 95% = Intervalo de Confianza del 95%.

5/ "P" = Probabilidad.

tanto nacional como de los servicios de salud para población derechohabiente, que fueron de 38.95% a 45.52%, con una súbita disminución a 38.06% en 1995. Las que tuvieron incrementos significativos, éstos oscilaron entre el 45.81% para el ISSSTE y 69.98% para SEDENA, aunque en esta última institución también se observa un descenso súbito entre los años de 1993 y 1994 de 33.92% a 21.73%, y un ascenso muy pronunciado a 52.15% en 1995, lo cual muy probablemente se deba a problemas de registros médicos. En las demás instituciones, los valores de OR de tendencia, IC 95% y el valor de "P" fueron estadísticamente muy significativos (Tabla I). Como podemos observar en su gran mayoría son superiores en relación a la tendencia de la tasa nacional referida. Al priorizar de acuerdo a las tasas de operación cesárea del año de 1995, podemos determinar que las instituciones con los mayores porcentajes son, en

primer lugar la Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA) con 52.15%, en segundo lugar el ISSSTE con 43.89%, y en tercer lugar el PEMEX con 38.06% (Tabla III).

■ COMENTARIO

El presente estudio proporciona información sobre las tasas y tendencias de la operación cesárea durante el periodo de 1991-1995, en las instituciones del SNS y de las 32 entidades federativas de la República Mexicana. La principal fortaleza de este estudio es que tiene una cobertura nacional en cuanto a las instituciones del SNS y a los 32 estados del país, y a que incluye datos de un periodo de cinco años. Consideramos que por tratarse de la productividad de la atención médica hospitalaria, y que por ser información utilizada con fines de programación y presupuestación, es acorde a la realidad y con pocas posibilidades de subregistro del SNS tienen sistemas de información

con procedimientos y fechas de corte y envío bien determinadas, informado mensualmente la productividad de la atención médica, quirúrgica y de estancia hospitalaria que otorgan, para lo cual cada institución reúne los datos relacionados a su sistema y envía un informe concentrado mensual a la DGEI-SSA, y con excepción de los Servicios Médicos Estatales y SEDENA no observamos otras distorsiones durante todo el periodo del estudio, tales como ascensos y descensos súbitos diferentes a las tendencias observadas.

Proporciona conclusiones sobre las tasas y tendencias de la operación cesárea en México, por las grandes cantidades de esta intervención quirúrgica que son realizadas. Siendo claro que existe una tendencia al incremento en México, y a nivel mundial en diversos países, y de que existe una preocupación por reducir tales tasas¹⁻¹³. De acuerdo a los resultados del presen-

te estudio, en México durante el periodo de estudio los rangos entre los valores mínimos y máximos de las tasas operación cesárea correspondientes a los años referidos son muy amplios, implicando una fluctuación en las cantidades de las tasas estatales de 100% (para 1991 de 14.22 a 28.08% y para 1995 de 19.82% a 42.14%), esto probablemente tenga relación con el nivel de desarrollo socioeconómico de los estados, aunque no es la regla, puesto que en 1995, estados considerados como de alto nivel como Nuevo León con una tasa de 42.14% como se refirió, el Distrito Federal con una tasa 35.43% y el Estado de México con una tasa de 25.71%, contrastan con estados como Oaxaca, Chiapas y Guerrero cuya característica es un nivel bajo de desarrollo socioeconómico, teniendo tasas de 25.23%, 24.97% y 23.92% respectivamente para el mismo año.

Al observar los incrementos porcentuales en las tasas de operación cesárea en el periodo de 1991 a 1995, encontramos que el incremento porcentual promedio nacional fue de 39.82%, correspondiendo el más bajo de 23.55% al estado de Chiapas el más alto de 67.97% al estado de Querétaro. El rango de fluctuación entre los valores máximo y mínimo del incremento porcentual implica cantidades de 188.61%, situación que nuevamente nos permite referir que estas diferencias también probablemente tengan relación con el nivel de desarrollo socioeconómico de los estados, porque estados como Chiapas y Tabasco tienen incrementos porcentuales de 23.55% y 28.78% respectivamente, mientras que estados como Baja California, Coahuila, y Nuevo León tienen incrementos porcentuales más altos de 47.19%, 43.61% y

50.07% también respectivamente; cabe señalar que para tratar de explicar el caso anterior se deben tomar en cuenta otros factores a considerar para su posterior estudio a este respecto.

Por otro lado a nivel nacional, durante el periodo de estudio, se observó una disminución de los nacimientos atendidos informados de -36 376 (-2.35%), lo que contrasta con un incremento en el número de cesáreas de +115 599 (+ 36.55%), resultando los siguientes estados: Distrito Federal con -38 627 (-17.22%) nacimientos atendidos y de + 9 700 (+ 17.29%) cesáreas. Coahuila con -8 457 (-13.84%) nacimientos atendidos y + 2 976 (+23.76%) cesáreas y finalmente el estado de Nuevo León con -7 344 (-9.68%) nacimientos atendidos y de +7 566 (+35.53%) cesáreas (Tabla I).

Desde la identificación de la tendencia creciente de la operación cesárea en el mundo, se han puesto una gran variedad de explicaciones para este fenómeno, entre ellas la disminución progresiva de la mortalidad perinatal, que constituyó durante muchos años su principal fundamento y que fue refutada por el ya clásico trabajo de O'Driscoll K., en 1983¹⁴. En Dublín Irlanda, la incidencia de esta intervención quirúrgica ha permanecido prácticamente invariable con cifras de 4.2%, 4.1%, 4.1% y 4.8% en 1965, 1970, 1975 y 1980 respectivamente. Y la mortalidad perinatal se redujo sistemáticamente desde 42.1 a 36.5 y de 24.0 a 16.89 por 100,000 nacidos vivos sobre 500 g. de peso al nacimiento¹⁵. Y otros trabajos recientes han confirmado esas observaciones¹⁶⁻¹⁸; a pesar de que aun en la actualidad hay autores que informan del incremento de supervivencia de muchos recién nacidos con bajo peso e inmaduros, de produc-

tos gemelares, de mejores registros de calificación Apgar en los casos de presentación de cadera¹⁹, y en trabajos de parto no progresivos en mujeres con grandes fetos¹⁹ cuando en todos estos casos los productos son liberados por operación cesárea; y que constituyen situaciones en las que una buena revisión médica eficaz del manejo del trabajo del parto puede reducir las tasas de operación cesárea²⁰.

En relación a la indicación propuesta por Craigin en 1916 "una vez cesárea, siempre cesárea", cuando se informaban tasas de nacimientos por operación cesárea de 2%, y que se realizaba la clásica incisión uterina básica ante la presencia de una pelvis no útil, esta ha sido cuestionada porque en pacientes seleccionadas, un nacimiento por parto vaginal puede ser una alternativa segura a repetir una operación cesárea²¹. En México, el antecedente que se tiene sobre la tasa más baja de operación cesárea de 2.3% se remonta al año de 1957, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Núm. 1 del IMSS, y posteriormente todas las cifras que se refieren en la literatura médica muestran incrementos progresivos.

En 1980, en los EUA, en la Conferencia de los Institutos Nacionales sobre el consenso en salud, se presentaron numerosas recomendaciones; sugiriendo que una posibilidad para los altos índices de la operación cesárea era la pobre revisión de las pacientes dentro de los hospitales, y que también eran afectadas por factores tales como la medicina defensiva, los incentivos financieros y la tendencia hacia la superespecialización en la práctica obstétrica²², y a partir de ese mismo año novedosos estudios han sustentado la eficacia y seguridad del nacimiento por trabajo de parto

vaginal después de la operación cesárea transversa. Incluso se observaron disminuciones graduales de las tasas de operación cesárea de repetición²³. Esta tendencia ha sido realizada en los lineamientos del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (CAOG), para evaluar a las pacientes con trabajo de parto después de una operación cesárea previa²⁴. En relación a los resultados de este estudio, tan sólo se observa una reducción en la tasa de operación cesárea de 45.52% a 38.06% durante los dos últimos años en los servicios Médicos de Pémex, lo que constituye en México un ejemplo de lo que puede lograrse mediante la implementación de programas específicos de reducción y control, enfocados fundamentalmente a la reducción de las operaciones cesárea de repetición.

Existen numerosos informes de exitosas reducciones en las tasas de operación cesárea mediante una eficaz auditoría médica del manejo del trabajo de parto.²⁰⁻²⁵ Sin observarse incrementos en la morbilidad y mortalidad materna y perinatal²⁶. Como resultado, en los EUA., las tasas de los partos vaginales después de una operación cesárea previa, se han incrementado de 6.6% en 1985 a 25.1% en 1992, y su uso ha sido fuertemente alentado por el CAOG, existiendo una preocupación residual de un pequeño pero finito riesgo de ruptura uterina de la cual se refiere que las complicaciones neonatales y maternas son bajas cuando hay una intervención rápida y oportuna. Esta complicación considerada como rara por el CAOG., tiene una incidencia que varía entre 0.3% a 1.7%²⁷, siendo una de las más serias complicaciones obstétricas de la mujer embarazada, y a pesar de lo cual abogan porque se intenten los

nacimientos por vía vaginal después de una operación cesárea previa, porque han sido documentadas altas tasas de éxito y relativa seguridad²⁸. Y también se debe de recordar que las operaciones cesárea múltiples están asociadas con una alta frecuencia de placenta previa en los partos subsecuentes²⁹. Es una prioridad que en México se implementen en todas las instituciones del SNS actividades de auditoría médica, tanto internas como externas, enfocadas al manejo del trabajo de parto, con la finalidad de lograr un mayor número de nacimientos por la vía vaginal. La auditoría médica interna, se refiere a aquélla que sería realizada por los propios directivos del hospital, y la cual consideramos que sería la más importante, porque con toda seguridad al estar éstos involucrados se lograrían reducciones muy importantes en las tasas hospitalarias de operación cesárea.

Otros dos aspectos que son importantes destacar en relación a la operación cesárea son sus costos financieros y la mortalidad materna que conlleva. En relación a la mortalidad materna, desde el año de 1981 se estimaba que en los EUA fallecían anualmente 300 mujeres por causas atribuibles exclusivamente a esa intervención, refiriéndose en 1982 tasas de mortalidad materna por 100,000 nacidos vivos de 9.8 para los nacimientos vaginales, y de 40.9 para los nacimientos por cesárea³⁰. Así mismo en estudios recientes de tipo retrospectivo, la mortalidad materna asociada con la operación cesárea electiva fue de cuatro a cinco veces mayor que la asociada con los partos vaginales³¹. No disponemos en México de datos estadísticos de la mortalidad materna en relación con las operaciones cesárea, y constituye en la

actualidad una verdadera necesidad su elaboración, porque podría constituirse en un fundamento en pro o contra su realización.

En relación a los costos financieros de la operación cesárea, por ejemplo se ha estimado que en Inglaterra de 1% en la tasa nacional de la operación cesárea tiene un costo de cinco millones de libras esterlinas para los servicios nacionales de salud⁵, costo financiero que puede ser evitado³², y que en países como Suecia, donde no hay hospitales obstétricos privados, una operación cesárea es muy raramente realizada ante la ausencia de una fuerte indicación médica³. Consideramos que en México podríamos obtener reducciones millonarias del presupuesto en todas las instituciones del SNS, porque si tan sólo se redujeran anualmente todas las operaciones cesárea de repetición, obtendríamos una reducción de aproximadamente 120 000 operaciones cesárea.

Ya se mencionaron algunos aspectos que han permitido la reducción de las tasas de la operación cesárea, sin embargo señalaremos otros que pueden ser importantes para reforzar estas acciones, si se aplican acciones correctivas oportunas, por considerarse factores de riesgo que pueden ser en casos seleccionados evitados o con terapéuticas adecuadas solucionados, implicando esto, en primer lugar, la atención preventiva de las pacientes embarazadas; adolescentes⁶, obesas, y añosas, y en segundo lugar la atención obstétrica exitosa de las presentaciones podálica y de cadera, la ruptura prematura de membranas, y en los casos de prolapso del cordón umbilical³³, esto fundamentalmente en las mujeres primigestas porque son situaciones que incrementan su riesgo

para un nacimiento por operación cesárea, requiriéndose una atención y manejo específico para cada caso en particular. Una alternativa muy favorable sería en México la elaboración de "Normas y Lineamientos" para el manejo de estos casos en particular, implicando además de su difusión entre el personal médico de base y los residentes de la especialidad de ginecología y obstetricia, la supervisión y evaluación de su aplicación. Al respecto se podría constituir una comisión con la participación comprometida de destacados ginecólogos obstetras de todas las instituciones del SNS para su elaboración. Además podría evitarse a participar a los integrantes de las asociaciones de esta especialidad médica en el país.

En diversos estudios se ha puesto de manifiesto la importancia de las tasas de operación cesárea y los resultados perinatales en los partos de bajo riesgo atendidos por los médicos residentes, "hacedores de las cesáreas del presente y del futuro"³⁴, y por las enfermeras parteras³⁵, en los que las tasas de operación cesárea son hasta tres veces mayores en los grupos de los médicos residentes. Al respecto es indispensable efectuar en México modificaciones a fondo en el programa de formación de los médicos especialistas ginecólogos obstetras, con un énfasis muy particular en las indicaciones de la operación cesárea y con el objetivo fundamental de lograr su reducción. Consideramos que a largo plazo, estas acciones de enseñanza y capacitación serán las que redituarán los mayores beneficios en la reducción de las tasas actuales de operación cesárea, por lo que estas deberán emprenderse a la brevedad en todo el país.

Es muy importante hacer un uso correcto y adecuado de los índices de la duración del trabajo de parto.

En el trabajo realizado por Albers EL. y col., midiendo el tiempo de la primera y segunda etapa del trabajo del parto, determinando que el tiempo promedio de duración de la primera etapa era de 7.7 horas para las nulíparas y de 5.7 horas para las multíparas; con límites máximos de 19.4 horas para las nulíparas y de 13.7 horas para las multíparas; y que el tiempo promedio de duración de la segunda etapa fue de 53 minutos para las nulíparas y de 17 minutos para las multíparas, con límites máximos de 147 minutos para las nulíparas y de 57 minutos para las multíparas, sin observarse diferencias importantes entre los grupos étnicos³⁶. Siendo muy importante tomarlos en cuenta por la atención que recientemente ha recibido el manejo activo del trabajo de parto, con la finalidad de no abusar de las inducciones electivas, sino permitir que más embarazos lleguen a su final y entren espontáneamente en trabajo de parto.

De acuerdo a estudios realizados en México, la cesárea de repetición tiene una frecuencia que fluctúa entre 22.86% y 38.20%, el sufrimiento fetal agudo de 10.90%, y la distocia del trabajo del parto de 29.80%¹². Que corresponde a entidades nosológicas que tienen grandes variaciones de acuerdo a los individuos y a las comunidades en que se realizan, como consecuencia los grupos de alto nivel socioeconómico, de bajo riesgo y con un mayor control prenatal tienen tasas de operación cesárea injustificadamente muy elevadas¹³, poniéndose de manifiesto que el umbral al cual los clínicos deciden una operación cesárea ha cambiado claramente con el tiempo³⁷, y de que existen sesgos de los médicos por

no llevar a cabo un trabajo de parto²².

Finalmente, un aspecto que es muy importante, es el que la mujer elija la forma de nacimiento de sus hijos, libertad materna que no siempre se equipara con una decisión lógica, por lo que las mujeres deberán asegurarse correcta y completamente de que su parto vaginal será conducido o supervisado por un obstetra o partera calificados y adecuadamente entrenados, y que cualquier intervención que estos realicen será con base en principios seguros y probados científicamente y consistentes con la práctica universalmente aceptada³, haciendo una aplicación adecuada y correcta de los avances en las técnicas anestésicas, quirúrgicas y en el uso de los antibióticos¹¹, exclusivamente cuando esto sea necesario y se tenga una fuerte indicación médica³.

Es presumible que la ya inaceptable tasa alta de operación cesárea aumentará aún más de no tomarse medidas urgentes desde ahora. La evidencia disponible muestra categóricamente que su incidencia puede reducirse, sin comprometer los resultados perinatales. Es necesario, además, promover contenidos educativos a la población en general, y en particular a las mujeres en edad reproductiva, relativos al embarazo y al parto, de modo de desmitificar así a la operación cesárea como la alternativa ideal del parto³⁸.

■ CONCLUSIONES

Se encontró que tanto a nivel de las instituciones del SNS, como de los estados de la República Mexicana las tasas de operación cesárea son de las más altas en el mundo, independientemente de las grandes variaciones interinstitucionales e

interestatales; siendo las instituciones más afectadas las que brindan atención a pacientes de-rechohabientes, y los estados con un mayor grado de desarrollo socioeconómico, y lo cual conforme a los datos informados en la literatura médica internacional tienen un alto costo financiero, el cual puede ser evitado, independientemente que de acuerdo a estudios retrospectivos, realizados recientemente, se le relaciona con una mayor mortalidad materna, y sin una mejoría real en la morbilidad y mortalidad perinatal, lo que constituyó durante muchos años su principal fundamento.

En países como los Estados Unidos de Norteamérica (USA), las tasas nacionales de operación cesárea declinaron de 24.7% en 1988 a 22.3% en 1992, mediante un programa emprendido para mejorar la calidad de la atención obstétrica y reducir las tasas de nacimientos por operación cesárea^{23, 24}, lo cual constituye un ejemplo de lo que es factible realizar para contrarrestar esta situación en nuestro país. Esto nos indica la necesidad imposterizable de formular metas de reducción en los niveles; local, regional, estatal y nacional, mediante la aplicación de protocolos de manejo que permitan disminuir su realización.

Protocolos cuyo contenido serán las normas y lineamientos con especificaciones claras para la realización de esta intervención quirúrgica, y de los cuales previamente se habló. Su aplicación en el nivel operativo redituará en cuatro aspectos básicos: a) una reducción de las tasas actuales de operación cesárea en todas las instituciones del SNS, b) una reducción en los costos de la atención ginecológica y obstétrica a nivel hospitalario, c) una reducción en las tasas nacionales actuales de mortalidad materna, y d) una substancial mejoría en la atención y salud perinatal, la cual no debe ser afectada en forma negativa.

■ REFERENCIAS

1. Peaceman AM, López-Zeno JA, Minogue JP, Socol ML. Factors that influence route of delivery-active versus traditional labor management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 940-44.
2. Notzon FC. International differences in the use of obstetric interventions. *JAMA* 1990; 236(24): 3286-91.
3. Sultan AH, Stanton SL. Preserving the pelvic floor and perineum during childbirth elective caesarean section? *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 731-34.
4. Barros FC, Victoria CG, Morris SS. Caesarean sections in Brazil. *Lancet* 1996; 347: 839.
5. Editorial. What is the right number of caesarean section? *Lancet* 1997; 349 (9055): 815.
6. Amini SB, Catalano PM, Dierker LJ, Mann LI. Births to teenagers: Trends and obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 1996; 87(5): 668-74.
7. Flamm BL, Goings JR, Liu Y, Wolde-Tsadiq G. Elective repeat caesarean delivery versus trial of labor: A prospective multicenter study. *Obstet Gynecol* 1994; 83(6): 927-32.
8. Pollard JK, Capeless EL. Caesarean deliveries at a university hospital: analysis of rates and indications. *Am J Perinatol* 1997; 14(5): 245-48.
9. Bickell NA, Zdeb MS, Applegate MS, Roohan PJ, Siu A. Effect of external peer review on caesarean delivery rates: A statewide program. *Obstet Gynecol* 1996; 87(5): 664-67.
10. Ahued-Ahued JR. Operación cesárea "Un reto para el futuro". En comité por una maternidad sin riesgo. Edit SSA-INPER. Cesáreas, tendencias actuales y perspectivas. Primera Edición. México 1977: Pág. 7-12.
11. Narro-Robles JR, Camus-Gómez R, Deliens-Dellicour C, Gutiérrez-Perucho E. Tendencia de los embarazos terminados por cesárea en el Distrito Federal. *Sal Pub Mex* 1984; 26: 381-88.
12. Pineda GE, Franco SM, Ahued AJR. Operación cesárea. 25 años de su evolución en el Hospital Regional "20 de Noviembre" ISSSTE. *Ginec Obstet Mex* 1990; 58: 59-64.
13. Fernández del Castillo C. Las cesáreas en el sector privado. En Comité por una maternidad sin riesgo. Edit. SSA-INPER. Cesáreas, tendencias actuales y perspectivas. Primera Edición. México 1977: Pág. 19-22.
14. O'Driscoll K, Foley M. Correlation of decrease in perinatal mortality and increase in caesarean rates. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 1-5.
15. De Muylder X, Thiery M. The caesarean delivery rate can be safely reduced in a developing country. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 360-64.
16. Iffy L, Apuzzio JJ, Mitra S, Evans H, Ganesh V, Zentay Z. Rates of caesarean section and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 225-30.
17. Driscoll KO, Foley M, Mac Donald D, Stronge J. Caesarean section and perinatal outcome: Response from the House of Home. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(3): 449-52.
18. Rosen MG, Dickinson JC, Westhoff CL. Vaginal birth after caesarean a meta-analysis of morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 1991; 77(3): 465-70.
19. Sandmire HE, DeMott RK. The green Bay caesarean section study. IV. The physician factor as a determinant of caesarean birth rates for the large fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(5): 1557-64.
20. Robson MS, Scudamore IW, Walsh SM. Using the medical audit cycle to reduce caesarean section rates. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(1): 199-205.
21. Eden RD, Parker RT, Gall SA. Rupture of the pregnant uterus: a 53-year review. *Obstet Gynecol* 1986; 68(5): 671-74.
22. Phillips RN, Thornton J, Gleicher N. Physician bias in caesarean sections. *JAMA* 1982; 248(9): 1082-84.
23. Weinstein D, Benshushan A, Tanos V, Zilberstein R, Rojanski N. Predictive score for vaginal birth after caesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 192-98.
24. The American College of Obstetricians and Gynecologist Guidelines for vaginal delivery after a previous caesarean birth. Washington: The American College of Obstetricians and Gynecologists, 1988.
25. Silver RK, Gibbs RS. Predictors of vaginal delivery in patients with a previous caesarean section, who require oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(1): 57-60.
26. Lagrew DC, Morgan MA. Decreasing the caesarean section rate in a private hospital: Success without mandated clinical changes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(1): 184-91.

27. McMahon MJ, Luther ER, Bowes WA, Olshan AF. *comparison of a trial of labor with an elective second cesarean. Section.* J Engl J Med 1996; 335(10): 689-95.
28. Leung AS, Leung EK, Paul RH. *Uterine rupture after previous cesarean delivery: Maternal and fetal consequences.* Am J Obstet Gynecol 1993; 169(4): 945-50.
29. Hershkowitz R, Fraser D, Mazor M, Leiberman JR. *One or multiple previous cesarean sections are associated with similar increased frequency of placenta previa.* Eur J Obstet Gynecol 1995; 62: 185-88.
30. Petitti DB, Cefalo RC, Shapiro S, Whalley P. *In-hospital maternal mortality in the United States: Time trends and relation on method of delivery.* Obstet Gynecol 1982; 59(1): 6-12.
31. Hall MH. *Maternal mortality higher after caesarean section.* Brit Med J 1994; 308: 654-55.
32. Blegen MA, Reiter RC, Goode CJ, Murphy RR. *Outcomes of hospital-based managed care: A multivariate analysis of cost and Quality.* Obstet Gynecol 1995; 86(5): 809-14.
33. Adashek JA, Peaceman AM, López-Zeno JA, Minogue JP, Socol ML. *Factors contributing to the increased cesarean birth rate in older parturient women.* Am J Obstet Gynecol 1993; 169(4): 936-40.
34. García-Benítez QC, Lira FJ, Ibaranguoitia OF, Aguayo GP, Ahued AJR, Neri MCJ. *Operación cesárea: ¿Ciencia o ansiedad? Once años de experiencia institucional.* Ginec Obst Mex 1997; 65: 247-53.
35. Turan C, Kutlay B. *Cesarean section rates and perinatal outcomes in resident and midwife attended low risk deliveries.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 62: 3-5.
36. Albers EL, Schiff M, Gorwoda IG. *The length of active labor in Normal pregnancies.* Obstet Gynecol 1996; 355-59.
37. Joffe M. *Variation in caesarean section rates. What differences does it make?* Brit Med J 1994; 308: 654.
38. Oyarzún EE, Vargas VJE. *"Operación cesárea".* Rev Chil Obstet Ginecol 1993; 58(6): 485-86.

Actitud de la mujer en la menopausia y su influencia en el climaterio.

■ Dra. Josefina Jiménez López*, Dr. Gerardo Pérez Silva**.

■ RESUMEN

Se estudio la actitud de la mujer frente a la menopausia y su relación con los síntomas climatéricos. Estudio descriptivo, transversal, observacional, a través de encuesta estructurada a 425 pacientes mayores de 50 años que acudieron a ginecología de mayo 1997 a julio 1998 con menopausia natural y antecedente de hormonoterapia por más de un año. Investigándose edad de menopausia, actitud de la paciente frente a la menopausia y la presencia de 25 síntomas climatéricos de acuerdo a la literatura. Grupo A: pacientes con actitud positiva frente a la menopausia (180). La edad promedio fue de 54.4 y la edad de la menopausia de 47.4. Grupo B: pacientes con actitud negativa frente a la menopausia (245), la edad promedio de las pacientes fue 53.2 años y la edad de menopausia de 46.7 años. 57.6% de las pacientes manifestaron conceptos desfavorables acerca de la menopausia. La prevalencia de síntomas como fatiga, irritabilidad, labilidad emocional y depresión presentaron una $p > 0.001$ en pacientes con actitud negativa. La sintomatología vasomotora se presentó en ambos grupos con $p < 0.001$. La predisposición negativa de la paciente ante la menopausia favorece la prevalencia de síntomas psicológicos.

(Jiménez L. J y col: *Actitud de la mujer en la menopausia y su influencia en el climaterio*. Ginec Obst Mex 1999; 67:319).

■ SUMMARY

To determine the attitude of the woman's attitude before of menopause an her relation with the climateric symptom. Descriptive transversal, observational study through of survey structured to 425 patients in age of 50 years over, that attended to gynecology of May 1997 to July 1998, with natural menopause and antecedent of hormonotherapy for but of a year. It being investigated menopause age, at this moment appears 25 climateric symptoms in agree to literature. Group A: patient's with positive attitude as compared to the menopause (180). The average age was 54.4 years and the age, which appears the menopause was 47.4 years. Group B: patient with negative attitude as compared the menopause (245). The average age of the patients was 53.2 years and the menopause age of 46.7 years. 57.6% of the patients expressed unfavorable concepts about the menopause. The frequent symptoms were fatigue, irritability, instability emotional, and depression. They have $p > 0.001$

in patient with negative attitude. The negative predisposition of the patient before the menopause favors the frequently of psychological symptoms.

(Jiménez L. J y col: *Woman's attitude in the menopause and its influence in climateric*. Ginec Obst Mex 1999; 67:319).

La menopausia se define como el cese de las menstruaciones¹ es diagnosticada por amenorrea de 12 meses con niveles de FSH mayores a 40 pg/ml. Como consecuencia de insuficiencia ovárica, corresponde al último sangrado menstrual, que se presenta, en promedio entre los 47 y 50 años de edad.^{2,4}

El climaterio constituye una etapa de la vida de la mujer en la que se presentan cambios psíquicos, sociales y culturales, los cuales ponen a prueba su capacidad psíquica para llevar a cabo los ajustes psicológicos y sociales necesarios, que le permitan mantener su equilibrio emocional y continuar su desarrollo.⁴

La mayor esperanza de vida en la mujer mexicana actualmente de 73 años⁵ ha traído como consecuencia que la mujer viva cerca de 30

años sin tener la capacidad de reproducirse, es decir, se espera que viva la tercera parte de su vida como climatérica y corresponde al 15% de la población femenina de México.⁶

La mujer se enfrenta a la menopausia, que es el signo más evidente del climaterio, con actitudes y expectativas adversas, lo que favorece la aparición de cuadros sintomáticos y psicopatológicos, o limita, al menos, en donde se tiene también la posibilidad de lograr un desarrollo y crecimiento personales.⁷

La sintomatología de la mujer climatérica se deriva de tres factores fundamentales: deficiencia hormonal, psicológico y sociocultural⁸. Los diferentes significados sociales hacen que la mujer, dependiendo de la cultura a la que pertenezca desarrolle una determinada actitud y experimente una vivencia en particular hacia estos fenómenos, basada en la historia personal y matizada por la sociedad de que la forme parte⁹. Por lo que decidimos determinar la actitud de la mujer ante la menopausia y su relación con los síntomas climatéricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal descriptivo. Se aplicó una encuesta a 425 pacientes mayores de 50 años que acudieron a consulta externa de ginecología del C.M.N. Torreón IMSS de mayo 1997 a julio 1998. Se incluyeron pacientes con menopausia natural de acuerdo a criterios establecidos³ y con antecedentes de administración de hormonales por más de un año previo a la aplicación de la encuesta.

El análisis estadístico se realizó con χ^2 con alfa de 0.05.

Se consignaron las siguientes variables:

- edad de la paciente,
- edad de presentación de la menopausia,
- información previa sobre la menopausia,
- actitud de la paciente frente a la menopausia.¹³
- la presencia de 25 síntomas climatéricos de acuerdo a la literatura.¹³

Se dividieron en dos grupos para el análisis:

Grupo A: Pacientes con actitud positiva frente a la menopausia (180 pacientes).

Grupo B: Pacientes con actitud negativa frente a la menopausia (245 pacientes).

RESULTADOS

Grupo A.

La actitud positiva frente a la menopausia fue manifestada como: un

proceso natural en el 100% de las pacientes; con beneficios económicos al no presentar sangrado menstrual (9%), abandono de terapia anticonceptiva (20%), vida sexual plena (55%), signo de madurez (11%), otros (2%).

La edad promedio de las pacientes fue 54.4 años SD 3.61.

La edad promedio de presentación de la menopausia fue de 47.44 años SD 3.22.

El 78% (n = 156) obtuvo información sobre la menopausia.

Los síntomas más frecuentes se detallan en Tabla I.

Grupo B.

La actitud negativa frente a la menopausia fue manifestada como uno o más de los siguientes aspectos: Pérdida de la belleza (82%), abolición de la maternidad (77%)

Tabla I

Relación de la actitud frente a la menopausia y la frecuencia de sintomatología climatérica.

Síntoma	Actitud positiva	Actitud negativa	S*
Bochornos	178	192	NS
Artralgias	154	180	NS
Fatiga	95	170	S*
Irritabilidad	94	162	S*
Depresión	93	136	S*
Labilidad emocional	56	144	S*
Disminución de la libido	50	123	S*
Parestias parestesias	54	76	NS
Piel seca	48	70	NS
Dolor de espalda	52	70	NS
Insomnio	52	74	NS
Cefalea	56	73	NS
Diáforesis	56	70	NS
Palpitaciones	58	73	NS
Sentimiento minusvalía X	48	66	NS
Sequedad vaginal	48	67	NS
Mialgias	32	58	NS
Ansiedad	40	48	NS
Polaquiuria	48	52	NS
Tristeza	48	56	NS
Apatía	40	50	NS
Dispareunia	44	52	NS
Vello facial	20	24	NS
Aumento de peso	20	28	NS
Vértigo	18	22	NS

S* p < 0.001.

pérdida de atractivo sexual (61%). Aunada a la concepción de la mujer a uno o más de los siguientes adjetivos: enferma (95%), vieja (88%), histérica (70%), nerviosa (48%).

La edad promedio de las pacientes fue de 53.2 años SD. 2.24.

La edad promedio de presentación de la menopausia fue de 46.7 años SD 2.61.

El 37% (n = 74) obtuvo información sobre la menopausia.

Los síntomas más frecuentes se detallan en Tabla I.

■ COMENTARIO

Se calcula que aproximadamente 85% de las mujeres padecen síntomas relacionados con la menopausia¹⁰⁻¹² 75%. En nuestro estudio 92% de las pacientes presentaron cinco o más de los síntomas interrogados.

La actitud de la paciente tiene implícito el medio cultural donde se vive. En sociedades orientales y árabes¹³ señalan que las mujeres presentan pocos o ninguno de los síntomas psicológicos y físicos que la mayoría de las mujeres occidentales relacionan con la menopausia. Se debe a que en esas culturas las climatéricas presentan una actitud favorable hacia la menopausia¹³ lo que promueve un cambio favorable en el papel social que desempeñan dentro de su sociedad y reciben beneficios hasta entonces vedados para ellas.

Lock¹⁴ en un estudio realizado en Japón, la menopausia se percibe como un proceso natural del ciclo de vida, en donde el cese de las menstruaciones, consecuencia de este fenómeno, no recibe gran importancia. Beyene.¹⁵ Refiere las mujeres mayas suelen asociar la menstruación con actividades restrictivas y molestas. No representa para ellas una crisis en la vida ni

esperan tener problemas físicos ni psicológicos durante el climaterio. Casamadrid⁹ en la ciudad de México observó que en más de 70% de los casos, el climaterio despierta en las mujeres ideas y sentimientos desfavorables con diversa intensidad, en nuestro estudio el 56.7% mostró actitud desfavorable. Esta postura desfavorable se ve reforzada por los efectos opuestos que evocan en la mujer los conceptos menopausia y maternidad.

Con el fin de determinar la sintomatología propia del climaterio, se investigó la frecuencia de 27 síntomas que la literatura médica considera característicos de esta etapa, y se encontró que los más frecuentes son bochornos, artralgia, fatiga, irritabilidad, depresión equiparable a los informados por Huerta, trabajo efectuado en la Cd. León, donde los fenómenos vasomotores, la ansiedad, depresión, angustia y síndrome del nido vacío tienen frecuencia que varía de 40 y 50%.¹⁶ En un estudio multicéntrico coordinado por la Universidad de Durango¹⁷ la frecuencia mayor fue bochornos en el 62%, cefalea, irritabilidad y depresión en proporción cercana a 60%. Estas diferencias se explican por variaciones metodológicas pero la magnitud del problema es evidente.

La depresión y el síndrome del nido vacío aumentan al instalarse la menopausia.^{7,18}

Más de 80% de las encuestadas padecieron estos cinco síntomas, de los cuales al hacer la correlación con el tipo de actitud que las mujeres tenían ante el climaterio, se encontró que tres de ellos (fatiga, irritabilidad y depresión) mostraron tener una asociación estadísticamente significativa con la actitud con una $p < 0.001$.

Los siguientes síntomas se observaron en cuando menos 60% de

las mujeres: cefalea, diaforesis, insomnio, parestias, parestesias, labilidad emocional, sentimiento de minusvalía, dolor de espalda, palpitaciones, piel seca, disminución de la libido. De éstos labilidad emocional, disminución de la libido tuvieron una correlación estadísticamente significativa con la actitud $p < 0.001$. Es decir, de los 16 síntomas que presentaban con mayor frecuencia las climatéricas, cinco de ellos tuvieron una correlación estadísticamente significativa con la actitud hacia el climaterio, lo que significa que las mujeres que tienen una postura favorable hacia él, tienden a padecer menos síntomas de este tipo que las que adoptan una actitud desfavorable, como lo señala Casamadrid.¹³

Síntomas vasomotores estuvieron presentes en ambos grupos de estudio.

En nuestra sociedad Deutsch¹⁸ menciona que en el climaterio la mujer pierde todo lo recibido durante la pubertad. Y si la mujer ha fincado su autoestima exclusivamente en la capacidad de concebir y en la belleza de su cuerpo, se sentirá devaluada y no hallará un sentido a su vida.

Huerta y colaboradores,¹⁶ el factor más significativo relacionado con los síntomas físicos y emocionales correspondió a la actitud hacia la sexualidad; a actitudes más positivas menos síntomas. Esto puede explicarse según propone Alfonso Fernández¹⁹ porque las mujeres viven el climaterio de acuerdo a su sexualidad. Las mujeres con personalidad equilibrada y tranquila y una vida sexual satisfactoria tienen menos síntomas en la menopausia.

■ CONCLUSIONES

Se observó que en 57.6% de los casos el climaterio despierta en las

mujeres ideas y sentimientos desfavorables con diversas intensidades. Esta predisposición negativa de la mujer hacia el climaterio se explica por las pérdidas psicológicas que sufre durante esta época de la vida, por las situaciones de crisis que ocurren en su familia y por los prejuicios sociales hacia la menopausia.

Se observó relación con la prevalencia de síntomas climatéricos

frente a la actitud negativa con una $p < 0.001$ en síntomas como fatiga, irritabilidad, labilidad emocional y depresión.

La sintomatología vasomotora se presentó independientemente del tipo de actitud de la paciente.

También la actitud de la sociedad influye en la manera en que se vive el climaterio. En una sociedad donde se valora de manera desproporcionada la juventud y el vigor físico, y en

donde la mujer tiene un valor social mayor mientras tenga la capacidad de engendrar hijos y ejerza las funciones de crianza ¿cómo esperar que responda de manera favorable hacia el climaterio, si todo eso que la sociedad valora, lo pierde en esta etapa?

Además de esta postura social desfavorable, la climatérica tiene que hacer frente a una clara tendencia hacia la marginación, tanto laboral como social.

■ REFERENCIAS

1. Mayeraux JE, Johnson C. *Current concepts in postmenopausal hormone replacement therapy*. J Fam Pract 1996; 43: 69-72.
2. Malacara JM. *La epidemiología de la menopausia*. Revista del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán 1994; 5: 20-3.
3. WHO Scientific group. *Research on the menopause*. 1981 Tech Rep Ser 670: World Health Organization. Ginebra.
4. Ausín UJ. *Climaterio y menopausia*. 2a. ed., Madrid. Editorial Palacios, 1993: 9-15.
5. Centro Latinoamericano de Estudios Demográficos (CELADE). *Boletín Demográfico*. Santiago de Chile. Boletín núm. 40. 1987.
6. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. *XI Censo General de Población y Vivienda*, 1990.
7. Daly E, Gray A, Barlow D. *Meaning the impacts of menopausal symptoms on quality of life*. BMJ 1993; 307: 386-90.
8. Whelan EA, Sandler DF, Connaufthey DR. *Menstrual and reproductive characteristics and age of menopause*. Am J Epidemiol 1990; 131: 625-32.
9. Casamadrid J. *La mujer, sus síntomas y sus actitudes en la fase del climaterio*. Tesis de Maestría en Psic. UNAM, 1986.
10. Partridge L. *Menopause for thought*. Nature 1993; 354: 286-9.
11. Pasini W. *Menopause and quality of life*. Schweiz Rundsch Med Prax. 1997; 86: 1264-1267.
12. Fernández VE, Rodríguez TA. *Menopausia y sociedad*, 2da. ed., Madrid. Editorial Palacios, 1992: 1-8.
13. Lauritzen C. *The female climatic syndrome: significance problems treatment*. Acta Obstet Gynecol Scand 1976; 51: 47-61.
14. Lock M. *Ambiguities of aging. Japanese experience and perception of menopause*. Culture Medicine and Psychiatry 1986; 10: 23-46.
15. Beyene Y. *Cultural significance and physiological manifestations of menopause. A biocultural analysis*. Culture Medicine and Psychiatry 1986; 10: 47-71.
16. Huerta MR, Mena A, Malacara JM. *Symptoms at perimenopausal period: its association with Toward sexuality, life-style, family function and FSH levels*. Psychoneuroendocrinol 1995; 20: 135-48.
17. Alvarado G, Rivera R, Ontiveros M. *Características del síndrome climatérico en cuatro ciudades mexicanas*. En: Memorias XV Reunión Anual de la Academia de Investigación Biología de la Reproducción; 1990, mayo 30 a junio 2; Acapulco, Gro. 1990: 17-39.
18. Kronenberg F. *Hot Flashes: Epidemiology and Physiology manifestations of menopause*. En: Multidisciplinary Perspectives on Menopause. Ana NY Acad Sci 1990; 592: 52-86.
19. Fernández F. *Psicosis y psicomatosis de la vida genital femenina*, 3ra. ed., Madrid. Editorial Alonso-Fernández, 1979: 664-69.

Nuevos conceptos en inducción de la ovulación. Una evaluación logarítmica de la producción de estradiol durante la hiperestimulación ovárica controlada para fertilización in vitro.

■ Dr. Alberto Kably Ambe*, Dr. Jesús Barrón Vallejo*, Dra. Luz Elena Aburto Márquez*.

■ RESUMEN

Con el objetivo de evaluar de manera exponencial los cambios del estradiol sérico a la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) en un programa de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIVTE) se midió el logaritmo del área bajo la curva de la concentración de estradiol sérico (LOG-ABC). Fueron estudiadas 103 pacientes tratadas con FIVTE convencional con supresión hipofisaria. Para calcular el ABC de las concentraciones moleculares de estradiol se emplearon la fórmula trapezoidal y el concepto de logaritmo con base 10. La producción de estradiol tuvo cambios francamente exponenciales durante la HOC. Hubo diferencia significativa entre el ABC de las fases inicial y final de la hiperestimulación ovárica. Como conclusión LOG-ABC de estradiol sérico puede ser utilizado para evaluar la respuesta ovárica a la superovulación, se discute además su valor pronóstico para ciclos posteriores de tratamiento.

■ SUMMARY

The objective was to evaluate the exponential response of serum estradiol to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in an *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) program through measurement of logarithm of serum estradiol area under the curve (LOG-OUC). One hundred three patients undergone conventional IVF-ET with pituitary suppression were studied. For to calculate the LOG-AUC estradiol, trapezoidal formula and ten-fold logarithm definitions were employed. The estradiol synthesis have notorious logarithmic changes during all COH. There was significant difference between estradiol AUC for initial and final phases of controlled ovarian hyperstimulation. As conclusion LOG-AUC of estradiol can be used for to evaluate the ovarian response to superovulation, it's prognostic value for following IVF-ET intents is discussed.

La evaluación de la "reserva ovárica" puede efectuarse desde diversos puntos de vista. Uno de los más comúnmente aceptados es la medición de FSH en fase folicular temprana. Existen variaciones sutiles de este concepto, por ejemplo la consideración de la inhibina dimérica como un parámetro de la función ovárica. Los valores de inhibina dimérica tienen correlación directa negativa con los niveles de FSH sérica¹.

Es probable que la inhibina dimérica sea producida en diferentes cantidades por las células de la granulosa de pacientes que van a ser tratadas con procedimientos de Reproducción Asistida. Quizás en el futuro la medición de las concentraciones séricas basales de inhibina dimérica u otros polipéptidos ováricos pueda usarse como un parámetro para evaluar más acuciosamente la posibilidad de obtener respuestas adecuadas a los inductores de la ovulación¹.

La hiperestimulación ovárica controlada induce cambios profundos en la fisiología ovárica. El uso de menotropinas origina la síntesis masiva de estrógenos, varias isoformas de inhibina, diversos polipéptidos y citoquinas. Por otra parte, el empleo exclusivo de la FSH recombinante es suficiente para

(Kably A., A y col: *Nuevos conceptos en inducción de la ovulación. Una evaluación logarítmica de la producción de estradiol durante la hiperestimulación controlada para fertilización in vitro.* Ginec Obst Mex 1999; 67: 323

(Kably A., A y col: *Current concepts in ovulation induction. A logarithmic evaluation of estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation in vitro fertilization.* Gynec Obst Mex 1999; 67:323).

estimular el desarrollo folicular y la síntesis hormonal a nivel ovárico en valores similares a los observados en pacientes que se estimulan con menotropinas. Este efecto se observa a pesar que las pacientes reciban inhibición gonadotrópica con análogos de GnRH. Aparentemente la cantidad de LH endógena producida en estas circunstancias es suficiente para obtener una respuesta ovárica adecuada^{2,5}.

La evaluación de la función ovárica puede realizarse mediante estudios *in vitro*, pero este tipo de experimentos no puede aplicarse a las condiciones fisiológicas que se encuentran *in vivo*. En el primer caso se usan modelos fisiológicos con condiciones experimentales controladas. En el segundo la respuesta de un órgano blanco depende de elementos multifactoriales autocrinos y paracrinos que pueden modificar la respuesta fisiológica observada de manera experimental⁶.

Tomando en cuenta los conceptos anteriores parece que la producción intrafolicular de estradiol no depende del tipo de gonadotropina como de la dosis de la misma. Además, la evaluación de la reserva ovárica puede hacerse con exámenes basales o pruebas de estimulación farmacológica, no obstante, los autores proponen en este trabajo una evaluación más completa de la reserva ovárica a la inducción de la ovulación^{3,4,7}.

Independientemente de que el estradiol se mida en unidades del sistema métrico decimal (pg/mL) o en moléculas-gramo (pmol/L), el manejo de los datos puede ser asequible a una escala logarítmica. En cualquiera de los dos sistemas de conservación el esteroide se mide en unidades de 1×10^{-12} . Cabe recordar aquí brevemente que la escala del pH tiene una variación

de 10 potencias decimales por cada unidad logarítmica que presenta una gran homología con los datos obtenidos con la medición de estradiol sérico.

Por otra parte, la producción de estradiol en la hiperestimulación ovárica controlada no sigue un comportamiento biológico aritmético, más bien es notoriamente exponencial. Aunque parecen complejas a simple vista, las escalas logarítmicas son muy útiles para evaluar medidas astronómicas o infinitesimales. En este trabajo se presenta una interpretación exponencial de los valores de estradiol obtenidos en un grupo de pacientes sometidas a hiperestimulación ovárica para fertilización *in vitro*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Metodología de fertilización *in vitro*.

El informe comprende los ciclos de tratamiento efectuados entre el 1 de julio de 1995 al 31 de diciembre de 1997. Se incluyen 103 parejas tratadas con fertilización *in vitro* convencional.

Las fechas para la realización de ciclos de fertilización *in vitro* se establecieron cada seis a ocho semanas. A las pacientes cuya menstruación no coincidía con los días programados se les administró acetato de noretisterona (Primolut Nor®, Laboratorio Shering Mexicana, S.A. de C.V. México, D.F.) 10 mg/día a partir de la fase media del ciclo previo, o un anticonceptivo combinado (Microgynon®, Laboratorio Shering Mexicana, S.A. de C.V. México, D.F.). El medicamento se suspendió dos días después de iniciar la supresión hipofisaria.

Las pacientes se sometieron a supresión hipofisaria con acetato de leuprolide (Lucrin®, Laboratorio Abbott. México, D.F.). El medicamento se inició en la fase lútea me-

dia del ciclo previo a la estimulación ovárica a dosis de 1.0 mg/día por vía subcutánea. El objetivo fue producir supresión de la función ovárica (Estradiol sérico < 20 pg/mL. Factor de conversión a SI 3.671). Una vez iniciada la estimulación con gonadotropinas la dosis fue disminuida a 0.5 mg/día. El análogo de GnRH se administró hasta el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana (hCG) (Profasi®, Laboratorio Sero. México, D.F.).

El desarrollo folicular se evaluó con un ultrasonido transvaginal con transductor de 5.0 megaHertz (Aloka SSD-1100®, Aloka CO., LTD, Tokyo, Japón) el día dos del ciclo menstrual y se tomó una muestra de estradiol sérico. Si existió supresión ovárica se inició el protocolo de hiperestimulación que consistió en la aplicación de FSH pura (Fertinorm HP®, Laboratorio Sero. México, D.F.) 300 UI/día durante tres días y menotropinas (Pergonal®, Laboratorio Sero. México, D.F.) 300 UI/día hasta el día siete del ciclo. A partir del día ocho del ciclo se efectuaron exámenes ultrasonográficos diarios y el estradiol también se midió de manera cotidiana mediante inmunoanálisis (Laboratorio bioMérieux sa. Lyon, Francia). La variación intra e interensayo de las determinaciones de estradiol fue < 7.5% y < 9.5%, respectivamente. La dosis de menotropinas se ajustó entonces de acuerdo a los resultados del examen ultrasonográfico y los niveles de estradiol sérico. Las menotropinas se omitieron el día de la aplicación de la hCG.

Hubo un grupo de pacientes estimuladas con FSH recombinante (rFSH) (Gonal F®, Laboratorio Sero. Bari, Italia) en ellas se efectuó supresión hipofisaria de

manera idéntica al grupo anterior. El medicamento se inició el tercer día del ciclo menstrual y la dosis se ajustó de acuerdo a los resultados de la evaluación ultrasonográfica y a los resultados del estradiol sérico de manera similar a como fue hecho con la dosis de menotropinas.

La meta del protocolo de hiperestimulación ovárica controlada fue obtener un crecimiento folicular promedio de 1-2 mm/día. Una vez que se observaron tres folículos dominantes con diámetro ≥ 16 mm; se administraron 10000 UI de hCG por vía intramuscular.

El día de la aplicación de la hCG se midieron mediante inmunoensayo los niveles de progesterona sérica (Laboratorio Ciba-Corning, México, D.F.); variación intra e interensayo 11.9% y 13.3%, respectivamente.

La hCG fue omitida y el ciclo cancelado si la paciente tuvo riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica severo más de 20 folículos con diámetro ≥ 10 mm y/o valores de estradiol fueron mayores de 3500 pg/mL (Factor de conversión a SI 3.671).

La captura ovular fue realizada bajo sedación con propofol a dosis aproximada de 2.5 mg/kg de peso corporal (Diprivan®, ICI-Farma, División de ICI de México, S.A. de C.V.). El procedimiento se efectuó por vía vaginal mediante guía ultrasonográfica 34 a 36 horas después de aplicar la hCG. A partir de la captura ovular se administró profilaxis antibiótica con monohidrato de cefalexina (Keflex, Laboratorio Eli Lilly y Cia de México, S.A. de C.V. México, D.F.) 1 g vía oral cada ocho horas durante tres días. La transferencia de los preembriones fue realizada a las 48 horas de haber practicado la captura de los óvulos.

Se realizó suplemento de fase lútea con progesterona natural (Prolidón®, Laboratorio Carnot, Productos Científicos, México, D.F.), 100 mg/12 horas por vía intramuscular. En caso de embarazo, el medicamento fue suspendido al completarse las 12 semanas.

Para fines del trabajo, se tomó en cuenta únicamente la existencia de embarazos clínicos. Estos fueron definidos como aquellos en los cuales la fracción beta de hCG en suero fue positiva (> 25 mUI/mL. Factor de conversión a SI 1.0) (1ª Estandar Internacional de referencia, 75/537. Laboratorio Ciba-Corning, México, D.F.), cuya variación intra e interensayo fue $< 5.0\%$ y $< 8.5\%$ respectivamente. Además, de la detección de actividad cardíaca fetal por medio de ultrasonografía transvaginal.

Conversión de unidades.

El área bajo la curva (ABC) de estradiol en cualquiera de sus modalidades fue calculada usando la fórmula trapezoidal: brevemente, consiste en la sumatoria de las áreas parciales obtenidas a su vez del promedio de la suma del valor hormonal parcial inicial y del valor hormonal parcial final correspondientes.

En el caso particular del área parcial I el valor se obtuvo aplicando la fórmula trapezoidal a los valores de estradiol entre el día dos y siete del ciclo por las circunstancias especiales mencionadas en el protocolo de inducción de la ovu-

lación. A partir del día ocho se aplicó la fórmula trapezoidal a los valores cotidianos de estradiol como ha sido mencionado previamente^{8,9}.

Los valores logarítmicos (LOG) son expresados como exponenciales con una base aritmética de 10.

El valor de Δ fue obtenido estableciendo la diferencia aritmética o logarítmica cotidiana entre los valores de ABC y LOG-ABC de estradiol.

Evaluación estadística.

Para el análisis estadístico, fue creada una base de datos en un programa comercial para computadora D-Base Borland versión 5.0 para Windows®. La evaluación de los datos se efectuó mediante pruebas de estadística descriptiva con un programa comercial Excel versión 97 para Windows®. El valor de $P \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo en todas las pruebas. El intervalo de confianza fue determinado para el 95% y 99% del universo de estudio calculando el valor de z usando la siguiente fórmula: (IC 95 = promedio $\pm$ error standard $\times 1.96$) e (IC 99 = promedio $\pm$ error standard $\times 2.63$) respectivamente. Los valores expresados representan promedio $\pm$ desviación standard a menos que se haga alguna acotación especial al respecto.

■ RESULTADOS

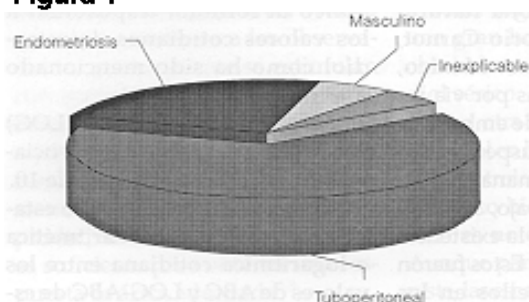
Los datos demográficos de las parejas incluidas en el estudio pueden observarse en la Tabla I. Al

Tabla I

Características demográficas de las parejas incluidas en el estudio.

Edad de la paciente (Años)	Edad del cónyuge (Años)	Duración de la esterilidad (Años)	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)
33.9 $\pm$ 3.8	35.2 $\pm$ 7.2	5.6 $\pm$ 3.4	59.2 $\pm$ 8.4	23.4 $\pm$ 2.7

Figura 1



Causas primordiales de la esterilidad.

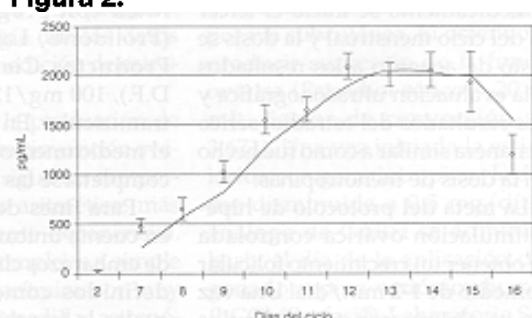
evaluar el tipo de esterilidad se observó esterilidad primaria y secundaria en 51.4% y 48.6% respectivamente.

La lesión tuboperitoneal fue la indicación más frecuente para realizar fertilización *in vitro* en el centro que informa el presente trabajo. Las causas primordiales de la esterilidad se ilustran en la figura 1. Dentro de las indicaciones complementarias (algunas parejas tenían dos o más causas de esterilidad) se menciona la existencia de factor masculino; en algunas circunstancias los autores se refieren a pacientes con ausencia completa de células germinales. En estos casos la fertilización se realizó con semen de donador previamente criopreservado.

Los exámenes hormonales basales previos al procedimiento se ilustran en la Tabla II. Por otra parte, los valores de estradiol sérico durante el protocolo de estimulación son presentados en la figura 2 (en este caso específico los datos son mostrados como promedio $\pm$ error estándar).

Las concentraciones de progesterona de todas las pacientes estudiadas el día de la administración de la hCG fueron de 1.24 ± 0.05 ng/mL (Factor de conversión a SI 3.18).

Figura 2.



Valores de estradiol sérico.

Los valores de estradiol el día de la aplicación de la hCG fueron 2543 ± 97.9 pg/mL (Factor de conversión a SI 3.671). Ambos valores hormonales expresados como promedio $\pm$ error estándar.

El área bajo la curva de las concentraciones de estradiol expresadas en unidades del sistema métrico decimal se ilustra en la figura 3. En la figura 4 es presentada una evaluación logarítmica con base 10 del área bajo la curva total de estradiol sérico. Como es observado cuando se representa de esta manera el incremento de los valores de estradiol tiene un comportamiento notoriamente uniforme.

En la figura 5 se observa el cambio diario en las áreas bajo la curva de estradiol calculadas en unidades del sistema métrico decimal. A partir de $\Delta 7$ se observa una disminución significativa en el ABC de estradiol sérico.

La representación logarítmica de ΔABC ($\Delta LOG-ABC$) es mostrada en la figura 6. Durante los primeros días de la hiperestimulación ovárica ($\Delta 1-\Delta 6$) el incremento exponencial de estradiol permanece dentro de valores relativamente constantes. Durante estas fases del protocolo de hiperestimulación ovárica $\Delta LOG-ABC$ permaneció en valores compatibles con un incremento exponencial uniformemente cercano a 2.0.

En la figura 5 se encontró que ΔABC es negativa en $\Delta 8$ y $\Delta 9$. Como es sabido, existe la posibilidad matemática de trabajar con logaritmos negativos, pero no hay logaritmos de números negativos. Por esta razón el $LOG-ABC$ de $\Delta 8$ y $\Delta 9$ tienen valor positivo en la figura 6 (se consideró arbitrariamente positivo el valor de ΔABC en $\Delta 8$ y $\Delta 9$).

En las Tablas III y IV se anotan los valores de $z \Delta LOG-ABC$ para intervalos de confianza de 95% y 99% respectivamente. Son presentados el

Tabla II

Exámenes hormonales basales.

FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	Estradiol (pg/mL)	Prolactina (ng/mL)
7.3 ± 3.3	6.4 ± 4.0	85.7 ± 44.5	16.6 ± 11.5

Tabla III

ΔLOG-ABC con intervalo de confianza al 95%.

ΔABC	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mínimo	1.51	1.65	2.26	2.31	2.24	2.05	0.30	0.43	2.44
Promedio	2.50	2.44	2.65	2.50	2.43	2.24	1.25	1.53	2.63
Máximo	3.49	3.23	3.04	2.69	2.62	2.43	2.20	2.63	2.62

Tabla IV

ΔLOG-ABC con intervalo de confianza al 99%.

ΔABC	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mínimo	1.19	1.39	2.13	1.99	2.17	1.98	0.01	0.07	2.37
Promedio	2.50	2.44	2.65	2.50	2.43	2.24	1.25	1.53	2.63
Máximo	3.81	3.49	3.17	2.77	2.69	2.50	2.49	3.13	2.89

promedio y los valores máximo y mínimo del intervalo de confianza.

Los resultados básicos del laboratorio de gametos son mostrados en la Tabla V. La tasa de embarazo clínico fue de 18.6%. La tasa global de implantación fue de 23.5%. Se presentó embarazo múltiple en 21.0 de los costos. La tasa de embarazos ectópicos fue de 10.5% tasa de aborto 21.0%.

No se han presentado malformaciones congénitas en los recién

nacidos obtenidos mediante el procedimiento.

Hubo un caso de síndrome de hiperestimulación ovárica severo en una de las pacientes tratadas con FSH recombinante que fue tratado con autotransfusión de ascitis.

■ COMENTARIO

Son presentados los resultados de una nueva valoración de la producción de estradiol en un protocolo de

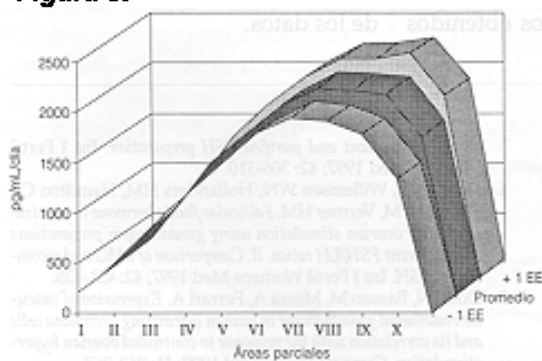
hiperestimulación ovárica controlada para fertilización *in vitro*.

Ha sido mencionado que en estas circunstancias el tipo de gonadotropina no tiene ningún impacto en los resultados obtenidos. Tanto a nivel intrafolicular como en el torrente circulatorio los efectos endocrinos de las gonadotropinas parecen ser idénticos cuando se comparan por unidad. La acción de los medicamentos sobre la calidad de los gametos, los preembriones y los resultados reproductivos es un aspecto que merece consideraciones independientes^{3,4}.

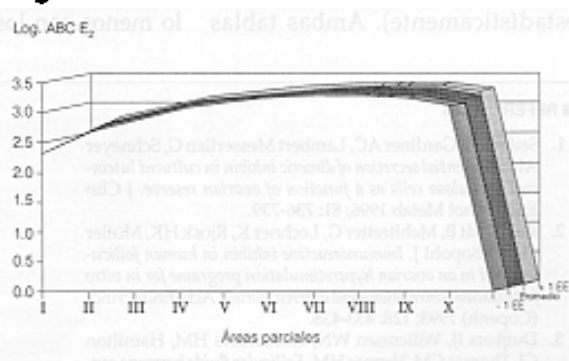
Los autores han utilizado el concepto de ABC de estradiol porque es una forma más completa de evaluar la secreción seriada de estradiol.

Las escalas aritméticas se usan cotidianamente para valorar el efecto de los inductores de la ovulación sobre la concentración de los esteroides ováricos, principalmente el estradiol y en menor grado la progesterona.

Es evidente que algunas escalas logarítmicas de base 10 son ubicuas como la medición de la concentración molar de hidrógenos. Algunas nuevas escalas con conceptos esta-

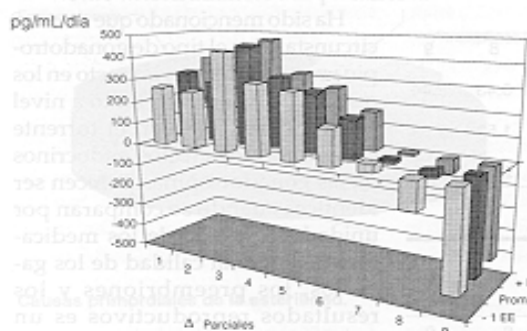
Figura 3.

Área bajo la curva de estradiol sérico.

Figura 4

Expresión logarítmica de los valores del ABC de estradiol.

Figura 5



Modificación diaria en el ABC de estradiol.

dísticos sumamente sencillos pero prácticos como los múltiplos de la mediana son útiles para comparar los resultados entre grupos de pacientes aunque el estudio en cuestión no haya sido realizado por el mismo laboratorio.

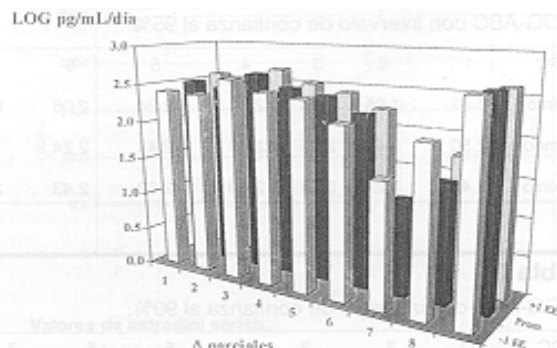
En este trabajo se calculó cuando fue necesario el error standard que como se sabe toma en cuenta por definición el número de individuos incluidos en la muestra. Los resultados que se presentan tienen un intervalo de confianza de 95% que habitualmente se solicita en los trabajos de índole médica. No obstante, son ilustrados los valores para un intervalo de confianza de 99% (debe considerarse más "estricto" estadísticamente). Ambas tablas

pueden servir como referencia científica para grupos que realicen protocolos de hiperestimulación ovárica controlada similares a los de los investigadores que informan este trabajo.

Los resultados del trabajo muestran que cuando el ABC de estradiol es sometida a una interpretación exponencial los valores tienen incrementos que gráficamente aparentan ser homogéneos. El ejemplo más conspicuo es la modificación en el aspecto de ABC1 que comprende la secreción de estradiol de los días dos a siete del ciclo de estimulación.

Por otra parte, el comportamiento aritmético del ABC de estradiol es francamente bifásico. Por lo menos con los datos obtenidos

Figura 6



Modificación exponencial diaria en el ABC de Estradiol.

en este trabajo, es de suponerse que las pacientes que no presenten una producción de estradiol adecuada y por ende respuesta folicular normal a los inductores de la ovulación entre los días 12 y 13 del ciclo tienen altas posibilidades de entrar en esta parte de la curva de mala respuesta folicular.

En este trabajo se ha presentado una valoración exponencial de las concentraciones de estradiol durante un protocolo convencional de hiperestimulación ovárica controlada. Las tablas con intervalos de confianza pueden ser utilizadas como valores arbitrarios de referencia. Se reunirá mayor casuística para aumentar el poder estadístico de los datos.

■ REFERENCIAS

- Seifer DB, Gardiner AC, Lambert Messerlian G, Schneyer AL. Differential secretion of dimeric inhibin in cultured luteinized granulosa cells as a function of ovarian reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 736-739.
- Reichardt B, Mehlretter G, Lechner K, Rjosk HK, Müller OA, Schopohl J. Immunoreactive inhibin in human follicular fluid in an ovarian hyperstimulation programme for in vitro fertilization: correlations and different forms. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 433-438.
- Duijkers IJ, Willemsen WN, Hollanders HM, Hamilton CJ, Thomas CM, Vermer HM. Follicular fluid hormone concentrations after ovarian stimulation using gonadotropin preparations with different FSH/LH ratios. I. Comparison of an FSH-dominant and purified FSH preparation. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42: 306-310.
- Duijkers IJ, Willemsen WN, Hollanders HM, Hamilton CJ, Thomas CM, Vermer HM. Follicular fluid hormone concentrations after ovarian stimulation using gonadotropin preparations with different FSH/LH ratios. II. Comparison of hMG and recombinant FSH. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42: 431-435.
- Doldi N, Bassan M, Messa A, Ferrari A. Expression of vascular endothelial growth factor in human luteinizing granulosa cells and its correlation with the response to controlled ovarian hyperstimulation. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 263-267.
- Seifer DB, Freeman MR, Gardiner AC, Hill GA, Schneyer AL, Vanderhyden BC. Autologous granulosa cell coculture

- demonstrates zygote suppression of granulosa cell steroidogenesis. Steril Steril 1996; 66: 425-429.*
7. Orvieto R, Genazzani AR. Interleukin-2 production by cultured human granulosa cells. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42: 297-300.
 8. Padilla SL, Bayati J, García JE. Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 288-294.
 9. Parra A, Barrón J, Sinibaldi J, Coria I, Espinosa de los Monteros A. Differences in the metoclopramide-induced prolactin release related to age at first full-term pregnancy or nulliparity. *Hum Reprod* 1997; 12: 214-219.
 10. Parra A, Barrón J, Marín VA, Coutiño B, Belmont J, Coria I. Acute dopaminergic blockade augments the naloxone-induced LH rise in estrogen-treated postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 27: 91-99.

Participación de la apoptosis en el desarrollo y función de la gónada masculina.

■ Dr. Alejandro Reyes Fuentes, Dra. María Eugenia Chavarría Olarte.

■ RESUMEN

El desarrollo normal y funcional tanto de la gónada femenina como de la masculina se caracteriza por una muerte celular masiva donde participa el proceso de la apoptosis. En la actualidad la apoptosis es aceptada como un programa suicida de muerte celular, evento que es fundamental para el desarrollo y la homeostasis. En los testículos hasta el 75% de las células germinales experimentan este proceso, probablemente como un mecanismo para eliminar a las células germinales incompatibles con la preservación de la especie. Se ha demostrado que en este evento participan los factores de crecimiento y de transformación $\beta 1$ y $\beta 2$, así como el sistema Fas y las hormonas luteinizante, estimulante del folículo y testosterona. El estudio de la apoptosis tanto en eventos fisiológicos como patológicos en insectos, nemátodos y mamíferos ha permitido conocer también los genes participantes, así como las endonucleasas y los mecanismos de fragmentación del ácido desoxirribonucleico que forman parte de los mecanismos que regulan este evento. En este artículo se analiza la participación de la apoptosis celular en diferentes aspectos moleculares relacionados con el desarrollo y la función de la gónada masculina.

(Reyes F. A., y col: Participación de la apoptosis en el desarrollo y función de la gónada masculina. Ginec Obst Mex 1999; 67:330).

(Reyes F. A., y col: Participation of apoptosis in the development and function of masculine gonad. Ginec Obst Mex 1999; 67:330).

■ SUMMARY

The normal development and function of the male and female gonads is characterized by a massive cell decrease in which apoptosis plays a key role. This event is a controlled program of cell death, fundamental for development and homeostasis. In the male gonad up to 75% of the germinal cells undergo this process, probably as a mechanism to eliminate the germinal cells incompatible with the preservation of the species. It has been demonstrated the participation of the transforming growth factors $\beta 1$ and $\beta 2$, as well as the role of the Fas system, polypeptide and steroidal hormones in the regulation of this process. The study of apoptosis in physiological and pathological events among insects, nematodes and mammals has allowed to understand the role of genes, endonucleases and the deoxyribonucleic acid fragmentation as part of the molecular mechanisms involved in this event. In this paper were analyzed the molecular mechanisms mentioned above, during different stages of the development and function of the male gonad.

El desarrollo normal y funcional tanto de la gónada femenina como de la masculina se caracteriza por una muerte celular masiva donde participa el proceso de la apoptosis. En la gónada femenina más de 99% de la dotación de folículos ováricos están destinados a experimentar el proceso de apoptosis en las etapas tempranas del desarrollo, los restantes son prácticamente el reloj biológico de la capacidad reproductiva de la hembra. En el testículo hasta el 75% de las células germinales experimentan este proceso, probablemente como un mecanismo para eliminar a las células germinales incompatibles con la preservación de la especie. En este contexto participan en este evento, los factores de crecimiento y de transformación $\beta 1$ y $\beta 2$, así como el sistema Fas y las hormonas luteinizante, estimulante del folículo y testosterona. El estudio de la apoptosis tanto en eventos fisiológicos como patológicos en insectos, nemátodos y mamíferos, ha permitido conocer gradualmente los genes participantes, así como las endonucleasas y los mecanismos de fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN) que

Unidad de Investigación Médica en Biología de la Reproducción, Hospital de Ginecología y Obstetricia #4
"Luis Castelazo Ayala" IMSS, Méx., D.F.

forman parte de los mecanismos moleculares que regulan este evento.

En la actualidad la apoptosis es aceptada como un programa suicida de muerte celular, evento que es fundamental para el desarrollo y la homeostasis.⁷¹ La apoptosis y la necrosis celular se distinguen tanto morfológica como bioquímicamente. La necrosis es la muerte celular consecuencia de una lesión o trauma, con pérdida al azar de la estructura y finalmente lisis celular. En contraste la apoptosis es un proceso ordenado que a menudo requiere de la síntesis de proteínas de novo. La apoptosis afecta a células aisladas las cuales se contraen, la cromatina se condensa y se forman los denominados cuerpos apoptóticos. La característica más sobresaliente de la apoptosis es la activación de las endonucleasas dependientes de calcio/magnesio, que fragmentan específicamente al ADN en unidades nucleosomales espaciadas regularmente, generando así fragmentos de diversos tamaños que varían entre 185-200 pares de bases. Estos fragmentos de ADN son visualizados en geles de agarosa en forma de bandas en escalera, imagen que contrasta con el patrón difuso de la ruptura al azar del ADN en la necrosis celular. La apoptosis parece contribuir a regular el desarrollo de los organismos así como es el principal mecanismo para regular el número preciso de células tisulares.^{57,76} La apoptosis además es un mecanismo importante de defensa del organismo, eliminando las células potencialmente riesgosas, por ejemplo los linfocitos reactivos, las células infectadas por virus y las células tumorales.^{57,71,76}

Genes y receptores que regulan la apoptosis.

Los tres aspectos que han sido fundamentales en la investigación de la apoptosis son el estudio de los genes y los receptores participantes en este proceso y la implantación de este evento en la fisiología y patología humana. Por ejemplo el abordaje genético del nemátodo *Caenorhabditis elegans* ha proporcionado la mayor cantidad de información subyacente con relación a la muerte celular, ya que se ha estudiado el linaje de cada célula así como su destino en el desarrollo de este individuo. Durante su desarrollo 131 del total de 1090 células están predestinadas a morir por apoptosis. En este nemátodo los genes *ced-3*, *ced-4* y *ced-9* están directamente involucrados en la realización de este proceso.^{20,29} Los genes *ced-3* y *ced-4* son promotores del evento mientras que el gen *ced-9* actúa como un inhibidor y por lo tanto como un protector en caso de que el mecanismo de la apoptosis se active en forma imprevista. En la regulación de este proceso en los mamíferos participan genes homólogos a éstos. Por ejemplo el gen *ced-3* codifica proteasas que son homólogas a la familia de las caspasas en los mamíferos. La actividad de este gen es regulada negativamente por *ced-9* que es un homólogo estructural y funcional de Bcl-2, el cual es una proteína de mamífero que también inhibe varias formas de apoptosis.⁷⁷ Para ejercer su función el gen *ced-9* requiere de la presencia de *ced-4*, que es otro promotor de la apoptosis que actúa como puente entre los genes *ced-9* y *ced-3*. El gen *ced-4* es esencial en la conversión del zimógeno de *ced-3* a su forma catalítica. En las células de mamífero el homólogo de *ced-4*, denominado

Apaf-1 es un componente necesario para el procesamiento de la caspasa-3.⁸² La similitud existente entre los mamíferos y los nemátodos en cuanto a la secuencia y la función de los genes de la apoptosis, indica que se trata de un mecanismo de eliminación celular muy conservado en la evolución. En *C. elegans* se han identificado otros genes como *ced-1*, *2*, *5*, *6*, *7* y *10*, que están involucrados en otros mecanismos de la maquinaria de la apoptosis. Estos genes participan tanto en el reconocimiento como en la fagocitosis eficiente de las células apoptóticas. Algunos genes como *ced-1* y *ced-2*, participan desactivando el mecanismo de la apoptosis, además el gen *ced-2* una proteína homóloga a la del oncogen humano Hlf (factor hepático de la leucemia).⁴⁷ Ambos genes funcionan como reguladores negativos en la supervivencia celular.

El segundo aspecto importante del estudio de la apoptosis fue el descubrimiento de una familia de receptores que promueven el inicio de este evento. Estos receptores transmembranales, que se caracterizan por sus dominios ricos en cisteína, pertenecen a su vez a la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral. En el citoplasma estos componentes tienen una área de homología, necesaria para transferir las señales de muerte celular, denominada "dominio de muerte" (DD). Con el descubrimiento de estos "receptores de la muerte", la inducción de la apoptosis adquiere una mayor importancia fisiológica. En esta familia se incluyen los receptores CD95 (APO-1/Fas), TNF-R1, DR3 (TRAMP/wsl-1/APO-3/LARD/AIR) y el DR4/TRAIL-R1/APO-2.^{76, 36} En la actualidad se conocen un buen número de moléculas que en las que está incluido el "dominio

de muerte" que se unen directamente a estos receptores. Entre estas moléculas se incluye FADD/MORT 1, TRADD, RIP, RAIDD/CRADD y MADD, aunque *in vivo* algunas de ellas solamente se han detectado formando complejos con el receptor correspondiente. Por ejemplo FADD se ha encontrado formando parte de CD95, el complejo inductor de muerte (DISC), y a TRADD se le encontró asociada con TNF-R1 después de unirse con TNF α . Los componentes conteniendo el dominio de muerte son moléculas especializadas de acoplamiento a los ejecutores de la apoptosis, que en muchas ocasiones son miembros de la familia de las proteasas denominadas caspasas. El miembro mejor caracterizado de esta familia que une caspasas es el receptor caspasa-8/FLICE/MACH/Mch5.⁴⁹ La caspasa-8 es activada cuando se incorpora a CD95 DISC a través del adaptador FADD el cual contiene el efecto del dominio de muerte en el amino terminal.⁴⁶

Los componentes del programa de la apoptosis son compartidos con otros eventos celulares como la mitosis, por lo tanto los genes involucrados en la regulación del ciclo celular han sido vinculados con los mecanismos de la apoptosis. Esta asociación entre apoptosis y ciclo celular tiene su origen en el estudio de los genes p53, c-myc, Rb-1, E1A, Ciclina D1 y c-fos, en donde se encontró que influyen en la apoptosis solamente bajo condiciones específicas.³⁶ Por ejemplo, el gen p53 es requerido para mediar entre la respuesta apoptótica y el daño cromosómico,⁴⁰ sin embargo este gen no parece ser completamente necesario para el desarrollo de la apoptosis, debido a que el ratón knockout p53, que carece de

este gen se desarrolla normalmente. No obstante la similitud de los genes involucrados en la apoptosis en los diferentes tejidos, las señales extracelulares responsables de la muerte o de la sobrevivencia celular son específicas para cada estirpe celular. En este contexto, debido a que las células gonadales experimentan un extenso proceso de apoptosis regulado por hormonas, estas células son consideradas modelos idóneos para estudiar las señales extracelulares que modulan la muerte celular.²⁴

Activación de las endonucleasas dependientes de calcio.

Como se señaló inicialmente, la condensación de la cromatina es una de las características morfológicas más representativas de la apoptosis.^{71, 73} Este cambio puede ser inducido por Ca²⁺ en preparaciones de núcleos aislados y se ha asociado con la activación de endonucleasas que rompen la cromatina huésped en grandes fragmentos de oligonucleosomas.⁷³ Esta fragmentación del ADN es el origen del patrón en escalera que se observa al analizar este evento en geles de agarosa, siendo éste además el rasgo bioquímico más característico de este proceso.⁴

Previamente a la implicación de la fragmentación del ADN en la apoptosis, varios grupos de investigadores habían detectado en experimentos con núcleos aislados, la presencia de una actividad enzimática capaz de generar la fragmentación de los mismos. En este contexto, el estudio de los requerimientos de calcio para la activación *in vitro* de la transcripción, demostró que la concentración óptima de este cation divalente para la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) también estimulaba la

fragmentación oligonucleosomal del ADN; esta actividad fue determinada y estudiada en los núcleos aislados de células de varios tejidos. Por ejemplo, en núcleos aislados del hígado de rata se demostró la estricta dependencia de la relación Ca²⁺/Mg²⁺ para la activación de esta enzima, la cual fue susceptible de ser inhibida por poliaminas.³⁵ Más recientemente se ha asociado la actividad de esta endonucleasa dependiente Ca²⁺ con la fragmentación del ADN que experimentan las células de la próstata durante la apoptosis inducida por la supresión de andrógenos.³⁷

Se ha aislado, purificado y caracterizado varias endonucleasas involucradas en el proceso de la apoptosis, siendo inicialmente la enzima de 18kD identificada en los timocitos de la rata, la que reunió las características bioquímicas de la endonucleasa estudiada en varias células intactas durante la apoptosis.²⁵ El análisis de la secuencia de aminoácidos de esta enzima fue similar al de la proteína ciclosporina A de 18kD que fija ciclofilina, proteína en la cual se demostró actividad intrínseca de la endonucleasa dependiente de Ca²⁺ mediante experimentos con ciclofilina recombinante. También se ha aislado y caracterizado otra proteína con un peso molecular elevado relacionada con la condensación de la cromatina en timocitos apoptóticos.⁵⁵ Finalmente en los timocitos de la rata fue descrita la participación de la desoxirribonucleasa I (DNasa I) en el fraccionamiento del ADN, esta enzima se encuentra también en el suero sanguíneo y otros tejidos.^{30, 32} Hasta ahora se han aislado y caracterizado cuando menos tres enzimas diferentes, con características similares relacionadas con la fragmentación del ADN

en las células apoptóticas. En preparaciones de núcleos aislados la fragmentación del ADN procede en presencia de concentraciones submicromolares de calcio, cuando se adiciona al medio trifosfato de adenosina (ATP) y el dinucleótido de adenina (NAD^+). El requerimiento del ATP está asociado con el sistema de transporte nuclear del calcio; este sistema es responsable de incrementar tanto los niveles de calcio libre en el núcleo, como de mantener el gradiente de la concentración de este catión entre la matriz nuclear y el citoplasma.³² La actividad de esta bomba de calcio es dependiente también de la proteína fijadora de calcio denominada calmodulina. La presencia del NAD^+ es necesaria para la activación de la polimerasa poli(ADP-ribosa), enzima que está vinculada en la respuesta al daño del ADN. En apoyo a la participación de esta enzima en la regulación de la apoptosis, es necesario señalar que se ha demostrado que la endonucleasa dependiente de calcio es un sustrato de esta enzima, sin que por el momento esté elucidado el mecanismo mediante el cual la ribosilación del ADP module su actividad.⁷⁹ No obstante que en la mayoría de las entidades celulares estudiadas la participación del calcio parece ser fundamental para regular la fragmentación de la cromatina, se ha demostrado también en algunas estirpes celulares la actividad de una endonucleasa independiente de calcio en la fragmentación del ADN. Por ejemplo, no obstante que los glucocorticoides inducen apoptosis en la línea celular humana CEM (células T de la leucemia linfoblástica aguda), en la incubación de los núcleos aislados de esta célula en presencia de calcio y magnesio no se detecta la

actividad de esta endonucleasa dependiente de calcio.² Este resultado puede explicarse en función de que la localización de la enzima esté ubicada en otro compartimento subcelular o bien debido a la participación de otra actividad enzimática nuclear diferente. En este contexto en estudios realizados en células del ovario del hámster a las cuales se indujo apoptosis mediante el uso de diferentes fármacos quimioterapéuticos, se demostró la participación de la desoxirribonucleasa II (DNAasa II) en la fragmentación apoptótica del ADN. Esta DNAasa II es una enzima nuclear de 40kD dependiente de Mg^{2+} pero no de Ca^{2+} , que es activada a un pH ácido.^{2,6}

Mecanismos de la fragmentación del ADN en la apoptosis.

No obstante que los mecanismos subyacentes en la formación de los fragmentos oligonucleosomales largos de ADN en la apoptosis no se han esclarecido totalmente, se ha sugerido que son la resultante de la desorganización secuencial de la cromatina, con la finalidad de liberar asas con dominios vulnerables al ataque de las endonucleasas.⁸ Se ha propuesto que el super enrollamiento de la cromatina involucra en estas condiciones asas de 50 kilobases, que se agrupan en número de seis en estructuras denominadas rosetas; el tamaño de estas estructuras corresponde al de los fragmentos que se producen en las células apoptóticas.²²

No obstante el discreto conocimiento que se dispone acerca de las características bioquímicas de las enzimas responsables de la generación de los fragmentos largos de ADN, como ya se mencionó en los timocitos humanos la participación del calcio es de fundamental impor-

tancia en este proceso. En consecuencia se ha logrado inducir en estas células la generación de los fragmentos largos de ADN mediante la incubación con el ionóforo para calcio A23187 o con tapsigargina.³⁰ Más aún, en núcleos aislados de estas células incubados con calcio se ha logrado inducir la formación de estas estructuras.²² Por lo tanto, parece ser que los fragmentos largos de ADN son generados por la actividad enzimática responsable de la fragmentación oligonucleosomal subsecuente del ADN y que los cambios de la estructura de la cromatina *per se* son los que determinan la especificidad de su sustrato. Esta propuesta proviene de experimentos donde se demuestra que tanto en timocitos humanos como en los núcleos aislados de estas células, el zinc, agentes quelantes de calcio, antagonistas de proteasas y el ácido aurintricarboxílico, inhibidor de la endonucleasa interfieren con la formación de fragmentos largos del ADN.^{12,22}

En la actualidad se está llevando a cabo la clonación de las endonucleasas involucradas en la apoptosis, para validar su participación en la fragmentación del ADN en este evento. También se está estudiando la distribución subcelular del calcio en la regulación selectiva este proceso, así como la activación de las proteasas dependientes de calcio y de los genes involucrados en la regulación de la apoptosis cuya expresión depende de calcio.⁸

Los factores de crecimiento y de transformación en el proceso de la apoptosis de los gonocitos.

Es bien conocida la secuencia de eventos durante la cual se establecen las células germinales en el testículo de la rata.^{17,36}

- a) Las células germinales primordiales migran del meso-

dermoextraembrionario a la cresta genital. Una vez que alcanzan el primordio gonadal, las células germinales se denominan gonocitos o preespermatogonias.^{31, 43}

- b) Los gonocitos son incorporados a los cordones que aparecen a los 13.5 días de la gestación, y continúan dividiéndose hasta el día 17.5 del embarazo.⁴¹
- c) A partir de este momento los gonocitos ingresan a una etapa quiescente, en la cual su número no se modifica.³¹
- d) Al tercer día de vida postnatal, los gonocitos continúan su división y se diferencian en gonias; en esta etapa genera un importante número de ellos.^{44, 59}

In vitro los gonocitos pueden proliferar cuando las crestas gonadales y el mesonefros se cocultivan en ausencia de hormonas o de factores de crecimiento.³⁶ Del mismo modo, los gonocitos reinician espontáneamente la mitosis en cultivos de testículos de neonatos.⁴⁴ Estos hechos sugieren que estos eventos están regulados por factores locales, entre los que se encuentran la hormona anti-Mülleriana, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor inhibidor de la leucemia, el factor neurotrópico ciliar, la oncostatina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, los factores de crecimiento y transformación y el estradiol.^{18, 19, 30, 75, 81}

En el testículo del adulto, la familia de los factores de crecimiento y transformación TGF(s), participan como reguladores locales.¹⁴ En los mamíferos esta familia está integrada por tres isoformas, TGF β 1, TGF β 2 y TGF β 3.⁴³ La señal de los TGF(s) se realiza mediante la interacción de estas moléculas con dos receptores específicos de-

nominaos T β RI y T β RII; ambos son cinasas transmembranales (serina/treonina).^{43, 78}

Estudios inmunocitoquímicos recientes demostraron en la rata la presencia de las isoformas TGF β 1 y TGF β 2 en la gónada masculina durante el desarrollo fetal y en la etapa neonatal.^{26, 54} Este material inmunohistoquímico se localizó en las células de Sertoli en etapas tempranas como a los 13.5 días de desarrollo fetal para TGF β 2 y a los 14.5 días para TGF β 1; ambas isoformas desaparecieron después de los 18.5 días del desarrollo. En las células de Leydig se ha determinado la existencia de ambas isoformas y los receptores correspondientes a partir del día 16 del desarrollo fetal. En los gonocitos no se encontró la isoforma TGF β 1, mientras que la actividad para TGF β 2 se detectó a los 20 días del desarrollo fetal, alcanzando su máxima actividad al 4to. día postnatal para desaparecer gradualmente a partir de este momento. En cultivo de tejidos la isoforma TGF β 1 disminuye el número de gonocitos obtenidos de embriones de ratón de 8.5 días de edad, pero no tiene efecto en las células obtenidas de embriones de 10.5 días de edad.²⁷ En fragmentos cultivados de testículo de rata se ha investigado la participación de los TGF(s) y la de sus receptores en la regulación del número, la proliferación y la supervivencia de los gonocitos, durante la vida media fetal y neonatal. *In vitro* las isoformas TGF β 1 y TGF β 2, tienen un efecto negativo en el desarrollo de los gonocitos dependiendo de la edad de la rata. En explantes de testículo de 13.5 días, después de 48 horas de tratamiento con TGF(s) el número de los gonocitos disminuye hasta el 50% en función de la concentración de las isoformas de los factores

adicionados. Este efecto de los TGF(s) puede deberse a su acción antimitótica, o debido a la capacidad de estos factores para inducir apoptosis.^{13, 43, 61} Los mecanismos moleculares mediante los cuales estos factores inhiben el ciclo celular, están relacionados probablemente con la interferencia con las etapas tardías de la fase G1.

De acuerdo con estos resultados, antes del día 16 del desarrollo fetal de rata, las isoformas TGF β 1 y/o TGF β 2 son capaces de inducir la apoptosis en los gonocitos. Estos factores parecen ser sintetizados y secretados por las células de Sertoli. La segunda oleada de apoptosis en los gonocitos sucede al tercer día del nacimiento de este roedor, evento que parece depender de la acción autocrina de la isoforma TGF β 2.⁵⁴ Sin embargo debido a la alta concentración de las isoformas TGF β 1 y TGF β 2 en las células de Leydig, esta segunda oleada de apoptosis puede ser la resultante de una regulación paracrina de estas isoformas.^{26, 54} Como consecuencia de la alta concentración de estas isoformas en las células de Leydig durante las etapas tardías del desarrollo fetal de la rata, estos factores parecen estar involucrados también en la regulación autocrina de la disminución de la concentración de testosterona que ocurre *in vivo* durante este período del desarrollo.⁷⁴

El sistema Fas regulador de la apoptosis de la célula germinal.

En el testículo de mamífero las células germinales aumentan en forma clonal mediante un sinnúmero de mitosis previamente a su diferenciación, que culmina con la formación estructural y funcional del espermatozoide. Este aumento clonal de las células germinales parece resultar excesivo, por lo

tanto se ha sugerido la existencia de un mecanismo para regular su número en función de las capacidades de la célula de Sertoli. Por lo tanto, la proliferación excesiva de las células germinales está regulada por un proceso selectivo de apoptosis.^{7,9} En la rata la apoptosis de las células germinales parece suceder cotidianamente durante la vida de este mamífero.^{3,7} En la rata de cuatro semanas de edad la apoptosis reduce significativamente el número de los espermatocitos y en la adulta se ha sugerido que las espermatogonias son las células blanco de la apoptosis.^{3,9} La pérdida masiva de células germinales sucede también como respuesta a la exposición de agentes tóxicos,¹⁰ a la ausencia de interleucinas y/o factores de crecimiento,^{5,39,75} a la alteración en la secreción de las hormonas polipeptídicas y de la testosterona,^{8,17,69} a la exposición a altas temperaturas,^{46,48} a las radiaciones ionizantes,⁴² al tratamiento con compuestos quimioterapéuticos etc.⁴² En la mayor parte de las condiciones antes mencionadas se observa un aumento en la apoptosis, de las células germinales^{7,9} por lo tanto cuando el microambiente testicular no es favorable para el desarrollo de la espermatogénesis se hace ostensible la activación de este proceso.

El sistema Fas ha sido vinculado con la regulación inmune, como en la activación suicida de las células T, incluyendo la citotoxicidad mediada por las células T citotóxicas. Fas (APO-1, CD95) es un receptor transmembranal que pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral y del receptor del factor de crecimiento nervioso.⁵⁰ En las células linfoides se ha determinado que esta proteína tiene un "dominio de muerte" susceptible de inducir apoptosis

cuando se le une su ligando, FasL (CD95L);⁵⁰ esta última proteína también es un factor transmembranal de necrosis tumoral tipo II.⁷² Se han identificado varios mediadores moleculares en el dominio citoplasmático de Fas, como las moléculas FADD, FAP-1, RIP y MORT-1.^{16,62,70} La proteína MORT-1 está asociada con el "dominio de muerte" de Fas (FADD/MORT-1) y con el receptor correspondiente y es inductora de apoptosis celular, mientras que Fas asociada con una fosfatasa son inhibidores del proceso.^{16,62} Otro efector proteico negativo es el denominado FLICE (FADD-like ICE/MASH) el cual se une a FADD y es una proteasa de la familia de las enzimas de conversión de interleucina 1 (ICE).⁴⁹ Para que ICE participe en la apoptosis celular inducida por Fas es necesaria su activación previa.²¹

La importancia biológica de la interacción FasL-Fas ha sido subrayada en varias cepas de ratones mutantes, en donde el sistema Fas no funciona. Por ejemplo en el ratón *lpr* en el que Fas prácticamente no se expresa, debido a la inserción de un transposón en la región 2 del intrón del gen de Fas.¹ Por lo tanto en los ratones *gld* (enfermedad linfoproliferativa generalizada) como en los *lpr^{cs}* (*lpr* complementado con *gld*) los genes de Fas y FasL tienen una mutación puntual, por lo tanto estos ratones producen proteínas no funcionales.^{50,51} Estos ratones experimentan una proliferación linfocítica dramática y una autoinmunidad sistémica, debido a la apoptosis alterada de los linfocitos.^{50,51} La distribución del ARN mensajero de Fas en los tejidos es universal, siendo particularmente elevada su concentración en el timo, el bazo y en tejidos no linfoides,

como el hígado, el ovario, y el pulmón.²³ Por otra parte la distribución del ligando FasL está circunscrita prácticamente a los órganos linfoides.^{23,72} En este contexto llama la atención la abundante expresión de este ligando en las células de Sertoli del ratón y de la rata.^{23,72}

El sistema Fas en el testículo ha sido involucrado en el mantenimiento del sistema inmune.⁸ Este concepto está fundamentado en experimentos donde el cotrasplante de mioblastos transfectados con el ligando FasL previene el rechazo del islote trasplantado.³⁸ De acuerdo con esta hipótesis, las células de Sertoli que expresan FasL eliminan a las células T activadas Fas positivas, proporcionando así una protección general al rechazo inmunológico en el ambiente testicular. Sin embargo la expresión del sistema Fas en las células germinales sugiere otra participación clave de este sistema transductor de señales en la regulación de la espermatogénesis. En experimentos *in vitro*, se ha regulado la apoptosis de las células germinales mediante la inhibición de la expresión de FasL o por el entrecruzamiento proteico de Fas. La expresión celular específica de Fas en la célula de Sertoli y en la célula germinal señala la existencia de un mecanismo paracrino, similar al de citotoxicidad dependiente de Fas antes mencionado, en donde los linfocitos T citotóxicos con capacidad de expresar FasL inducen la muerte en las células infectadas Fas positivas.²³

La participación de FasL como inductor de apoptosis en las células germinales ha sido evaluada de dos maneras 1) interfiriendo transitoriamente al ligando FasL con oligonucleótidos en contrasentido y 2) usando anticuerpos del tipo Jo

como agonistas de Fas. El hecho de que la apoptosis de las células germinales en experimentos *in vitro* es susceptible de ser regulada mediante la interferencia o la potenciación de Fas, permite proponer que este transductor de señales tiene un papel fundamental cuando menos *in vitro* en este proceso. Por lo tanto se ha sugerido que *in vitro* las alteraciones de FasL o de Fas tendrían como resultante una hiperplasia de las células germinales o una espermatogénesis anormal como consecuencia de una apoptosis inadecuada de estas células. Esto contrasta con el hecho de que los ratones mutantes *lpr* y *gld* son fértiles. Esta discrepancia tiene tres explicaciones posibles: 1) el sistema Fas no es necesario para iniciar la apoptosis durante la espermatogénesis; 2) en los ratones mutantes se activa una vía alterna que asume la función de Fas para iniciar la apoptosis; o 3) en los ratones mutantes se activa una vía alternativa que restaura el sistema Fas. Existen muchos ejemplos como éste en los que un gen esencial es eliminado pero se tienen fenotipos aparentemente normales.¹⁵ En este contexto, se considera que vías alternas asumen la función del gen eliminado, esta hipótesis explica la espermatogénesis aparentemente normal de los ratones mutantes *gld* y *Fas Knock-out*.

El transposón insertado en el intrón 2 del gen Fas en el ratón *lpr* da como resultado una terminación prematura de la transcripción o un transcrito quimérico más grande que incorpora al transposón,^{1, 51, 72} sin embargo ambos transcritos no son funcionales. En los ratones *lpr* el timo y el hígado expresan menos de 10% de la proteína y del ARN mensajero funcional de Fas,²³ sin embargo la expresión de Fas en el

testículo de estos ratones es normal. Esta expresión de Fas en la gónada masculina se ha explicado considerando el hecho de que los ratones *lpr* son una mutante espontánea y debido a esta situación, mecanismos compensatorios exclusivos del testículo parecen facilitar la expresión normal de Fas. Por ejemplo una sobrepoblación de células germinales en el túbulo seminífero produce que las células de Sertoli sean incapaces de propiciar una espermatogénesis normal, y al determinarse que el microambiente orgánico, inorgánico y hormonal no es el adecuado, las células germinales activan el sistema de autolisis en donde participa Fas. En estas condiciones, en los ratones *lpr* la ineficiencia de transcripción del gen Fas parece sobreponerse con transcripciones repetidas del propio gen. Una alternativa a esta propuesta es que la mutación *lpr* tenga poca o ninguna influencia en la expresión del gen Fas, teniendo en consideración el mecanismo de regulación transcripcional específico existente en el testículo de estos ratones. Actualmente se conoce que varios genes son regulados en forma específica por las células germinales.²⁶ Para evaluar las propuestas antes mencionadas en cuanto a la expresión normal de Fas en el testículo de ratones *lpr*, se deberán realizar experimentos en que se incluya la determinación proporcional relativa de las diferentes copias de Fas, incluyendo las copias prematuras, las copias quiméricas y las copias normales expresadas. Estos datos en su conjunto, señalan que el sistema Fas participa en la regulación paracrina de las células de Sertoli sobre la proliferación de las células germinales durante la espermatogénesis.

Participación de las gonadotropinas en la apoptosis de la célula germinal.

La espermatogénesis es un proceso complejo en donde las espermatogonias, mediante la mitosis, la meiosis y la diferenciación celular se transforman gradualmente en espermatozoides estructural y funcionalmente integros.^{17, 63}

En los mamíferos el epitelio germinal del túbulo seminífero está integrado por varias generaciones de células germinales que forman asociaciones fijas en diferentes etapas de diferenciación.^{17, 44, 63} El ciclo de la espermatogénesis en la rata adulta está constituido por 14 etapas, en las cuales cada una de las células germinales está en estrecha asociación con la célula de Sertoli, estando las menos diferenciadas en la parte basal del epitelio y las más diferenciadas en las áreas próximas a la luz del túbulo seminífero. Es de hacerse notar que no todas las espermatogonias en división o sus progenitores sobreviven, y que la muerte espontánea de ciertas células germinales parece ser una característica de la espermatogénesis en los mamíferos.^{34, 60} La eliminación experimental de gonadotropinas o de testosterona aumenta la degeneración de las células germinales en ciertas etapas específicas de este proceso.⁶⁶

En estudios recientes se ha demostrado que durante la espermatogénesis en la rata adulta en la cual se han eliminado las gonadotropinas, la apoptosis está involucrada tanto en la muerte espontánea como en la inducida de las células germinales.^{9, 11, 69} Estos estudios señalan a la apoptosis como un determinante dependiente de hormonas que es importante para la supervivencia de las células germinales en el testículo. Sin embargo, la contribución cuantitativa de la

apoptosis en la pérdida temporal y/o etapa específica de las células germinales durante la espermatogénesis no ha sido completamente elucidada, debido fundamentalmente al grado de dificultad que ha representado la evaluación objetiva en misma gónada masculina de la tasa de muerte de las células germinales y de la apoptosis, basándose en criterios morfológicos cuantitativos. Con la eliminación aguda de las gonadotropinas y/o la testosterona, se ha determinado en rata la existencia de una mayor susceptibilidad a la apoptosis en las etapas VII-VIII, seguida de las etapas IX-XI de la espermatogénesis. Estas etapas expresan también la tasa de apoptosis más elevada alrededor del día 14 del ciclo. Sin embargo, en este mismo periodo de tiempo las etapas XII-XIV y I-VI muestran un aumento significativo en el número de células apoptóticas.⁹ En la rata, dos semanas después de la administración de un antagonista de GnRH del tipo (Nal-Glu GnRH-A), la expresión de la aceleración del proceso de la apoptosis ocurre durante las etapas VII-VIII.⁶⁶ Sin embargo debe señalarse que a medida que en las etapas VII-XI aumenta el número de células germinales que experimentan apoptosis, es menor el número de células germinales que ingresan en las etapas I-VI y eventualmente menos células en las etapas VII-VIII del siguiente ciclo. Estos datos en su conjunto indican que la espermatogénesis disminuye gradual y progresivamente hasta la azoospermia debido a la falta de estimulación hormonal, sustentando además que la apoptosis tiene una participación fundamental en la regresión organizada de la espermatogénesis. Es posible que el desprendimiento temprano de las espermátides redondas

contribuye en la disminución de la espermatogénesis como se ha demostrado en otros modelos de estudio.³³ Es posible considerar que la apoptosis en el varón es también un determinante importante en la supresión de la espermatogénesis, tanto en la inducida por anticonceptivos hormonales, como en la degeneración espontánea de las células germinales.⁶⁵

En la célula de Sertoli está bien definida la participación tanto de FSH como de testosterona en la modulación de la vida media de las células germinales.^{34,63} No obstante que a lo largo del túbulo seminífero el número de células de Sertoli es constante, la FSH y la testosterona tienen una acción preferencial en las diferentes etapas de la espermatogénesis.^{34,63} Con base en estudios bioquímicos en la rata, se ha establecido que las etapas XII-XIV y las I-VI de la espermatogénesis son dependientes de FSH, mientras que las etapas VII-VIII son dependientes de testosterona.^{63,67} Estos hechos, permiten señalar que la inducción de la apoptosis en las células germinales en las etapas VII-VIII es atribuible en gran parte a la pérdida de la capacidad de producción de testosterona por el testículo. En estudios recientes en los cuales se ha administrado análogos de GnRH en la rata, se ha encontrado que en los primeros dos días posteriores al tratamiento hay una disminución significativa en la producción de testosterona, que precede el inicio de la apoptosis de las células germinales.⁶⁶ Esta inducción de la apoptosis se interfiere mediante la administración concomitante de LH recombinante humana.^{66,69} Con estos hallazgos, se hizo ostensible el elucidar la participación de la FSH en la regulación de la vida media de las células ger-

minales. En este contexto es pertinente señalar que después de la hipofisectomía o del tratamiento con análogos de GnRH en la rata, la administración de rhFSH ha demostrado su eficacia para prevenir la regresión de la espermatogénesis.⁶⁷ Por otra parte en apoyo a los datos anteriores en la rata adulta, la inmunoneutralización específica de la FSH acelera la apoptosis de las células germinales.⁶⁴ Sin embargo es necesario señalar que hasta ahora los estudios de reemplazo hormonal son de corta duración. Es importante enfatizar que existen otros compuestos como los factores de crecimiento, las citocinas, los protooncogenes y los genes supresores de tumores, que contribuyen a hacer a las células más susceptibles o resistentes a la apoptosis tanto en condiciones fisiológicas como patológicas de la gónada masculina.

La apoptosis en la patología de la espermatogénesis humana.

Recientemente se ha demostrado en biopsias testiculares de varones infértiles, un aumento en la apoptosis en diferentes estados patológicos de la espermatogénesis, como por ejemplo en la detención de la maduración de las espermátides y de los espermatoцитos y en la hipoespermatogénesis, aunque en estos estudios, no se ha identificado apoptosis en las células de Sertoli. Estos hallazgos le confieren una participación fundamental a la apoptosis en la infertilidad masculina, sugiriendo además nuevas áreas de investigación para definir los mecanismos que regulan la apoptosis en la espermatogénesis humana normal y anormal. La espermatogénesis es un proceso relativamente eficiente, por ejemplo como ya se ha comentado en este trabajo en los roedores se estima que sólo aproximadamente la mitad de las células

germinales se diferencian en espermatozoides maduros.³³ En este contexto es posible sugerir que la espermatogénesis normal es la resultante de un equilibrio fino entre proliferación celular y apoptosis. También es interesante especular que tanto en la espermatogénesis normal como en la anormal la apoptosis participa eliminando a las células genéticamente anormales o alteradas. En el estudio de la espermatogénesis humana, además de las consideraciones éticas, el tamaño de la biopsia, el discreto número de células que experimentan apoptosis, son factores limitantes para llevar a cabo

el estudio del patrón de oligonucleótidos característico de la apoptosis. Una limitante más a considerar es la duración relativamente breve (en minutos) del proceso en cuestión.³ No obstante las dificultades antes mencionadas, la caracterización de la apoptosis normal y la encontrada en la obstrucción testicular son de gran valor debido a que son las condiciones que con mayor frecuencia se presentan en el denominado "factor masculino". La perspectiva futura de estudiar la importancia de la apoptosis activa, espontánea y la forma natural de muerte celular programada en la espermatogénesis hu-

mana son un reto apasionante. El paso inmediato es establecer estrategias metodológicas para demostrar el patrón en escalera de oligonucleótidos característico de este evento, con la finalidad de confirmar los hallazgos previamente descritos.^{11,65} La identificación de los reguladores genéticos específicos responsables de la apoptosis tanto en la espermatogénesis de varón euspermico fértil, como del infértil, conjuntamente con las futuras aplicaciones clínicas incluyendo la terapia génica para inhibir la apoptosis, serán estudios cotidianos en el próximo milenio.

■ REFERENCIAS

- Adachi M, Watanabe-Fukunaga R, Nagata S. Aberrant transcription caused by the insertion of an early transposable element in an intron of the Fas antigen of *lpr* mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 87: 8702-8706.
- Alnemri ES, Litwack G. Activation of internucleosomal DNA cleavage in human CEM lymphocytes by glucocorticoid and novobiocin. Evidence for a non- Ca^{2+} requiring mechanism. *J Biol Chem* 1990; 265: 17323-17333.
- Allan DJ, Harmon BV, Roberts SA. Spermatogenic apoptosis has three morphologically recognizable phases and shows no circadian rhythm during normal spermatogenesis in the rat. *Cell Prolif* 1992; 25: 241-250.
- Arends MJ, Morris RG, Wyllie AH. Apoptosis. The role of the endonuclease. *Am J Pathol* 1990; 136: 593-608.
- Baffy G, Miyashita T, Williamson JR, Reed JC. Apoptosis induced by withdrawal of interleukin 3 (IL-3) from an IL-3-dependent hematopoietic cell line is associated with repartitioning of intracellular calcium and is blocked by enforced Bcl-2 oncoprotein production. *J Biol Chem* 1993; 268: 6511-6519.
- Barry MA, Eastman A. Identification of deoxyribonuclease II as an endonuclease involved in apoptosis. *Arch Biochem Biophys* 1993; 300: 440-450.
- Bartke A. Apoptosis of male germ cells, a generalized or a cell type-specific phenomenon. *Endocrinology* 1995; 136: 3-4.
- Bellgrau D, Gold D, Selawry H, Moore J, Franzusoff A, Duke RC. A role for CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature* 1995; 377: 630-632.
- Billig H, Furuta I, Rivier C, Tapanainen J, Parvinen M, Hsueh AJ. Apoptosis in testis germ cells: developmental changes in gonadotropin dependence and localization to selective tubule stages. *Endocrinology* 1995; 136: 5-12.
- Blanchard KT, Allan EK, Boekeleide K. Fate of germ cells in 2-5 hexamethylenedione-induced testicular injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 137: 141-148.
- Brinkworth MII, Weinbauer GF, Schlatt S, Nieschlag E. Identification of male germ cells undergoing apoptosis in adult rats. *J Reprod Fertil* 1995; 105: 25-33.
- Brown DG, Sun X-M, Cohen GM. Dexamethasone-induced apoptosis involves cleavage of DNA to large fragments prior to internucleosomal fragmentation. *J Biol Chem* 1993; 268: 3037-3039.
- Bursch W, Oberhammer F, Jirtle RL, Askari M, Sedivy R, Grasl-Kraupp B, Purchio AF, Schulte-Hermann R. Transforming growth factor-1 as a signal for induction of cell death by apoptosis. *Br J Cancer* 1993; 67: 531-536.
- Caussanel V, Tabone E, Hendrick JC, Dacheux F, Benahmed M. Cellular distribution of transforming growth factor beta 1, 2, and 3 and their types I and II receptors during postnatal development and spermatogenesis in the boar testis. *Biol Reprod* 1997; 56: 357-367.
- Colucci-Guyon F, Portier MNL, Dunia I, Paulin D, Pournin S, Babinet C. Mice lacking vimentin develop and reproduce without an obvious phenotype. *Cell* 1994; 79: 679-694.
- Chinnaiyan AM, O'Rourke K, Tewari K, Dixit VM. FADD, a novel death domain-containing protein, interacts with the death domain of Fas and initiates apoptosis. *Cell* 1995; 81: 505-512.
- de Kretser DM, Kerr JB. The cytology of the testis. In: *The Physiology of Reproduction*. E. Knobil, J. Neill (eds.). Raven Press New York 1994 pp: 1177-1290.
- de Miguel MP, de Boer-Brouwer K, de Rooij DG, Paniagua R, van Dissel-Emiliani FMF. Ontogeny and localization of an oncostatin M-like protein in the rat testis: its possible role at the start of spermatogenesis. *Cell Growth Differ* 1997; 8: 611-618.
- de Miguel MP, de Boer-Brouwer M, Paniagua R, Van Der Hurk R, de Rooij DG, Van Dissel-Emiliani FMF. Leucemia inhibitory factor and ciliary neurotrophic factor promote the survival of Sertoli cells and gonocytes in a coculture system. *Endocrinology* 1996; 137: 1885-1893.
- Ellis RE, Yuan JY, Horvitz HR. The *C. elegans* cell death gene *Ced-3* encodes a protein similar to mammalian interleukin-1 beta-converting enzyme. *Cell* 1993; 75: 641-652.
- Enari M, Hug H, Nagata S. Involvement of an ICE-like protease in Fas-mediated apoptosis. *Nature* 1995; 375: 78-81.
- Filipski J, Leblanc J, Youdale T, Sikorska M, Walker PR. Periodicity of DNA folding in higher order chromatin structures. *JEMBO* 1990; 9: 1319-1327.
- French LE, Hahne M, Viard I, Radlgruber G, Zanone R, Becker K, Muller C, Taschopp J. Fas and Fas ligand in embryos and adult mice: ligand expression in several immune-privileged tissues and coexpression in adult tissues characterized by apoptotic cell turnover. *J Cell Biol* 1996; 133: 335-343.
- Furuya Y, Issacs JT. Differential gene regulation during programmed death (apoptosis) versus proliferation of prostatic gland-

- dular cells induced by androgen manipulation. *Endocrinology* 1993; 133: 2660-2666.
25. Gaido ML, Cidlowski JA. Identification, purification, and characterization of a calcium-dependent endonuclease (NUC 18) from apoptotic rat thymocytes. *J Biol Chem* 1990; 266: 18580-18585.
 26. Gautier C, Levacher B, Avallet O, Vigier M, Rouiller-Fabre V, Lecerri L, Saez J, Habert R. Immunohistochemical localization of transforming growth factor β in the fetal and neonatal testis. *Mol Cell Endocrinol* 1994; W 35-60.
 27. Gautier C, Levacher C, Saez JM, Habert R. Expression and regulation of transforming growth factor β mRNA and protein in rat testis *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 135-139.
 28. Hecht NB. Gene expression during male germ cell development. In: *Cell and Molecular Biology of the Testis*. CD Desjardins, LL Ewing (eds.). Oxford University Press, New York 1993; pp: 400-432.
 29. Hengartner MO. Programmed cell death in invertebrates. *Curr Opin Genet Dev* 1996; 6: 34-38.
 30. Hewish DR, Burgoyne LA. Chromatin sub-structure. The digestion of chromatin DNA at regularly spaced sites by a nuclear deoxyribonuclease. *Biochem Biophys Res Commun* 1973; 52: 504-510.
 31. Hilscher B, Hilscher W, Bulthoff-Obnolz B, Krammer U, Birke A, Pelzer H, Grauss G. Kinetics of gametogenesis. I. Comparative histological and autoradiographic studies in oocytes and transitional prospermatogonia during oogenesis and spermatogenesis. *Cell Tissue Res* 1974; 154: 443-470.
 32. Hooper ML, Wylie AH. Thymocyte apoptosis induced by P53-dependent and independent pathways. *Nature* 1993; 362: 849-852.
 33. Johnson L, Petty CS, Neaves WB. Further quantification of human spermatogenesis: germ loss during prophase of meiosis and its relationship to daily sperm production. *Biol Reprod* 1983; 29: 207-215.
 34. Johnson L. Spermatogenesis and aging in the human. *J Androl* 1986; 7: 331-354.
 35. Jones DP, McConkey DJ, Nicotera P, Orrenius S. Calcium-activated DNA fragmentation in rat liver nuclei. *J Biol Chem* 1989; 264: 6398-6403.
 36. Kierszenbaum AL. Mammalian spermatogenesis *in vivo* and *in vitro*. A partnership of spermatogenic and somatic cell lineages. *Endocr Rev* 1994; 5: 116-134.
 37. Kyprianou N, English HF, Isaacs JT. Activation of a Ca^{2+} - Mg^{2+} dependent endonuclease as an early event in castration induced prostatic cell death. *Prostate* 1988; 13: 103-117.
 38. Lau HT, Yu M, Fontana A, Stockert CJ. Prevention of islet allograft rejection with engineered myoblasts expressing FasL in mice. *Science* 1996; 273: 109-112.
 39. Li H, Papadopoulos V, Vidic B, Dym M, Culty M. Regulation of rat testis gonocyte proliferation by platelet-derived growth factor and estradiol: Identification of signaling mechanisms involved. *Endocrinology* 1997; 138: 1289-1298.
 40. Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW, Osborne BA, Jacks T. P53 is required for radiation induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993; 362: 847-849.
 41. Magre J, Jost A. The initial phases of testicular organogenesis in the rat. *Arch Anat Microscop Morphol Exp* 1989; 69: 297-318.
 42. Maistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. *Eur J Urol* 1993; 23: 136-141.
 43. Massagué J, Weiss-Garcia F. Serine/threonine kinase receptors: mediators of transforming growth factor beta family signals. *Cancer Surv* 1996; 27: 41-63.
 44. McGuinness MP, Orth JM. Reinitiation of gonocytes mitosis and movement of gonocytes to the basement membrane in testes of newborn rats *in vitro* and *in vivo*. *Anat Rec* 1992; 233: 527-537.
 45. McLaren A. Germine and soma: interactions during early mouse development. *Semin Dev Biol* 1994; 5: 43-49.
 46. Medema JP, Scaffidi C, Kischkel FC, Shevchenko A, Mann M, Krammer PH, Peter ME. FLICE is activated by association with the CD95 death-inducing signaling complex (DISC). *EMBO J* 1997; 16: 2794-2804.
 47. Metzstein MM, Hengartner MO, Tsung N, Ellis RE, Horvitz HR. Transcriptional regulator of programmed cell death encoded by *Caenorhabditis elegans* gene *CES-2*. *Nature* 1996; 382: 545-547.
 48. Miraglia SM, Hayashi H. Histomorphometry of immature rat testis after healing. *J Morphol* 1993; 217: 65-74.
 49. Muzio M, Chinnaiyan AM, Kischkel FC, O'Rourke K, Schevchenko A, Scaffidi C, Bretz JD, Zhang M, Ni J, Gentz R, Mann M, Krammer PH, Peter ME, Dixit VM. FLICE, a novel FADD-homologous ICE/CED-3-like protease, is recruited to the CD95(Fas/APO-1) death inducing signaling complex. *Cell* 1996; 85: 817-827.
 50. Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. *Science* 1995; 267: 1449-1456.
 51. Nagata S, Suda T. Fas and Fas ligand: lpr and gld mutations. *Immunol Today* 1995; 16: 39-43.
 52. Nicotera P, McConkey DJ, Jones DP, Orrenius S. ATP stimulates Ca^{2+} uptake and increases the free Ca^{2+} concentration in isolated rat liver nuclei. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 433-437.
 53. O'Donnell J, McLachlan RL, Wreford NG, Robertson DM. Testosterone promotes the conversion of round spermatids between stages VII and VIII of the rat spermatogenic cycle. *Endocrinology* 1994; 135: 2608-2614.
 54. Olaso K, Gautier C, Levacher C, Saez JM, Habert R. The immunohistochemical localization of transforming growth factor β 2 in the fetal and neonatal rat testis. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 126: 168-172.
 55. Peitsch M, Poizat B, Stephan H, Crompton T, MacDonald HR, Mannberg HC, Tschopp J. Characterization of the endogenous deoxyribonuclease involved in nuclear DNA degradation during apoptosis (Programmed cell death). *JEMBO* 1993; 12: 371-377.
 56. Peter ME, Heufelder AE, Hengartner MO. Advances in apoptosis research. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12736-12737.
 57. Raff MD. Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 1992; 356: 397-400.
 58. Richburg JH, Boekelheide K. Mono (2-ethylhexyl) phthalate rapidly alters both Sertoli cell vimentin filaments and germ cell apoptosis in young rat testes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 137: 42-50.
 59. Roosen-Runge EC, Leik J. Gonocyte degeneration in postnatal male rat. *Am J Anat* 1968; 122: 275-300.
 60. Roosen-Runge EC. Germinal-cell loss in normal metazoan Spermatogenesis. *J Reprod Fertil* 1973; 35: 339-348.
 61. Rotello RJ, Lieberman RC, Purchio AF, Gerschenson LE. Coordinated regulation of apoptosis and cell proliferation by transforming growth factor β 1 in cultured uterine epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3412-3415.
 62. Sato T, Irie S, Kitada S, Reed JC. FAP-1, a protein tyrosine phosphatase that associates with Fas. *Science* 1995; 268: 411-415.
 63. Sharpe RM. Regulation of spermatogenesis. In: *The physiology of reproduction*. E Knobil, JD Neil (eds.). Raven Press New York 1994 pp 1363-1434.
 64. Shetty J, Marathe GK, Dighe RR. Specific immunoneutralization of FSH leads to apoptotic cell death of the pachytene spermatocytes and spermatogonial cells in the rat. *Endocrinology* 1996; 137: 2179-2182.
 65. Sinha Hikim AP, Lue Y, Wang C, Wang X-H, Johnson L, Swerdloff RS. Spontaneous germ cell apoptosis in human. In: *Program of the 10th International Congress of Endocrinology*, San Francisco, CA 1996; 169 (Abstract).
 66. Sinha Hikim AP, Swerdloff RS. Temporal and stage-specific changes in spermatogenesis of rat alter gonadotropin deprivation by a potent gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment. *Endocrinology* 1993; 133: 2161-2170.

67. Sinha Hikim AP, Swerdloff RS. Temporal and stage-specific effects of recombinant human follicle-stimulating hormone on the maintenance of spermatogenesis in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated rat. *Endocrinology* 1995; 136: 253-261.
68. Sinha Hikim AP, Bonavera JJ, Swerdloff RS. Recombinant human LH prevents GnRH antagonist (GnRH-A) induced stage-specific activation of germ cell apoptosis in the adult rat: evidence for differential regulation of spontaneous Vs induced apoptosis. En: Program of the 77th Annual Meeting of the Endocrine Society, Washington DC 1995; 3:373 (Abstract).
69. Sinha Hikim AP, Wang C, Leung A, Swerdloff RS. Involvement of apoptosis in the induction of germ cell degeneration in adult rats after gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment. *Endocrinology* 1995; 136: 2770-2775.
70. Stanger BZ, Leder P, Lee TH, Kim E, Seed B. RIP: a novel protein containing a death domain that interacts with Fas/ apo-1 (CD95) in yeast and causes cell death. *Cell* 1995; 81: 512-523.
71. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995; 267: 1445-1449.
72. Suda T, Takahashi T, Goldstein P, Nagata S. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 1993; 75: 1169-1178.
73. Sun DY, Jiang S, Zheng LM, Oicuis DM, Young JDE. Separate metabolic pathways leading to DNA fragmentation and apoptotic chromatin condensation. *J Exp Med* 1994; 179: 559-568.
74. Tepanainen J, Kuopio T, Pelliniemi LJ, Huhtranen I. Rat testicular endogenous steroids and number of Leydig cells between the fetal period and sexual maturity. *Biol Reprod* 1984; 31: 1027-1035.
75. Van Dissel-Emihani FMF, De Boer-Brouwer M, De Rooij DG. Effect of fibroblast growth factor-2 on Sertoli cells and gonocytes in coculture during the perinatal period. *Endocrinology* 1996; 137: 647-654.
76. Vaux DL, Haeccker G, Strasser A. An evolutionary perspective on apoptosis. *Cell* 1994; 76: 777-779.
77. Vaux DL, Weissman IL, Kim SK. Prevention of programmed cell death in *Caenorhabditis elegans* by human bcl-2. *Science* 1992; 258: 1955-1957.
78. Wrana J, Attisano I, Wieser R, Ventura F, Massagué J. Mechanism of activation of the TGF β receptor. *Nature* 1994; 370: 341-347.
79. Yoshihara K, Tanigawa Y, Burzio L, Koide SS. Evidence for adenosine diphosphate ribosylation of Ca^{2+} - Mg^{2+} -dependent endonuclease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 289-293.
80. Zhivotovsky B, Cedervall B, Jiang S, Nicotera P, Orrenius S. Involvement of Ca^{2+} in the formation of high molecular weight DNA fragments in thymocyte apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202: 120-127.
81. Zhou D, Watts LM, Hutson JM. Germ cell development in neonatal mouse testes requires Mullerian inhibiting substance. *J Urol* 1993; 150: 613-616.
82. Zou H, Henzel WJ, Lutschg A, Wang X. Apaf-1, a human protein homologous to *C. elegans* CED-4, participates in cytochrome C-dependent activation of caspase-3. *Cell* 1997; 90: 405-413.

Tratamiento de la rectorragia secundaria a proctitis postradiación con formalina al 4%.

■ Coyoli-García Oscar*, Alvarado-Cerna Raúl**, Corona Bautista Antonio**, Pacheco Pérez Mario****.

■ RESUMEN

La proctitis postradiación es una complicación frecuente de la radioterapia por neoplasias pélvicas. La proctitis crónica puede llevar a rectorragia masiva e intratable que no responde a los tratamientos convencionales, en estos casos la cirugía conlleva una morbilidad elevada. Se estudiaron siete pacientes femeninas con antecedentes de CaCu tratado con radioterapia externa en promedio 27 meses antes, que presentaban rectorragia y a las cuales se les había transfundido sangre en ocasiones previas (media 2), continuando con niveles bajos de hemoglobina. El procedimiento se efectuó bajo bloqueo peridural, mediante la aplicación directa a través de sigmoidoscopio rígido y del anoscopio de Pratt, de gasas empapadas en formalina al 4% hasta que el tejido dejó de sangrar, habitualmente a los cuatro minutos, y repitiendo la aplicación en toda la zona afectada hasta detener el sangrado cedió inmediatamente, una continuó con mínimo sangrado; (tiempo medio de aplicación: 26 min). En seis pacientes el sangrado; dos pacientes presentaron fiebre en las primeras 24 horas. A tres pacientes se les realizó una segunda aplicación de formalina semanas después. Ninguna de las pacientes ha requie-

rido de nuevas transfusiones y seis no han vuelto a sangrar.

La aplicación de formalina por medio de gasas empapadas es un método eficaz, seguro y accesible a cualquier medio hospitalario para el tratamiento de la proctitis postradiación.

(Coyoli G. O. y col: Tratamiento de la rectorragia secundaria a proctitis postradiación con formalina al 4%. Ginec Obst Mex 1999; 67:341).

■ SUMMARY

Radiation proctitis is a common complication of radioterapy for pelvic malignancies. In the chronic form it might lead to intractable or massive hemorrhage unresponsive to conventional therapy. In these cases surgery is associated with a high morbidity. Seven female patients previously treated with external beam radiation for carcinoma of the uterus and cervix were included. They had required multiple blood transfusions (median 2), and still had low hemoglobine rates and active hemorrhagic radiation proctitis, were treated. Therapy was accomplished by direct application of gauzes soaked in 4% formalin through the rigid sigmoidoscope or the Pratt anoscope, with the pa-

tients under peridural anesthesia. Gauzes were laid in contact with the hemorrhagic surface during 4 minutes and repeated until the bleeding ceased (median total exposure time was 26 minutes). Bleeding ceased immediately in 6 patients, one continued with minor bleeding after formalin treatment, two patients had fever during the first 24 hours which was controlled with physical measures, three patients required repeat formalin application (in external bases), after that six patients had no further bleeding nor was any blood transfusion needed, one patient presented unsuspected sigmoid bleeding stenosis. The formalin therapy is an effective, safe, simple and inexpensive treatment for rectal bleeding caused by radiation proctitis.

(Coyoli G., O y col: Rectorrhagy treatment, secondary to proctitis postradiation with formalin 4%. Ginec Obst Mex 1999; 67:341).

La radioterapia es un método frecuentemente utilizado en el tratamiento de una gran variedad de neoplasia pélvicas y principalmente el carcinoma cervicouterino;

Servicio de Coloproctología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE Méx., D.F.

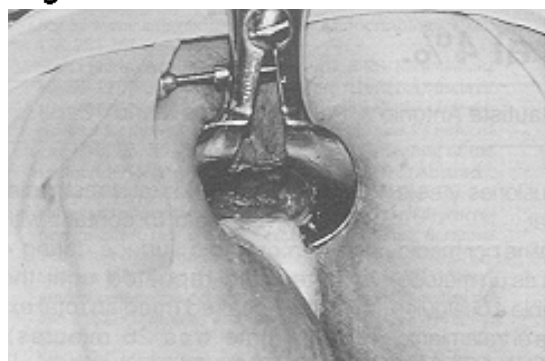
* Profesor titular del curso de Coloproctología.

** Profesor invitado del Curso de Coloproctología.

*** Médico Adscrito del Servicio de Cirugía General.

**** Residente de Coloproctología.

Figura 1



Proctitis postradiación sangrante.

Figura 2



Se aplica una pasta inerte sobre la piel para protegerla.

el recto es el órgano más frecuentemente dañado por las radiaciones debido a su posición fija en la pelvis y su cercanía con los órganos tratados; prácticamente todos los pacientes experimentan síntomas agudos, afortunadamente sólo unos cuantos desarrollan complicaciones tardías (menos 1%), con relación al tamaño de la fracción diaria de radioterapia, su asociación con quimioterapia¹, la presencia de enfermedades que involucran daño vascular o cirugía pélvica previa.

La proctitis secundaria a radioterapia por enfermedades malignas de la pelvis se presenta en la clínica como: a) aguda—durante o inmediatamente después del tratamiento y b) crónica—que generalmente aparece entre los 6 y 24 (promedio 12) meses después de concluida la radioterapia; los síntomas de la proctitis actínica crónica incluyen: rectorragia (Figura 1), estenosis y fistulización².

El presente estudio se enfoca a la rectorragia rebelde al tratamiento convencional que origina anemia crónica severa que obliga a transfusiones múltiples y que persiste^{3,6}. En el tratamiento de esta complicación se han utilizado numerosos proce-

dimientos: enemas de esteroides^{3,4}, mesalazina o sucralfato⁵, cirugía^{7,9} con alta morbilidad, colostomía terminal que no siempre resuelve la rectorragia y el uso del láser de argón^{10,11}. Se investiga la aplicación de formalina al 4% como otra alternativa¹²⁻¹⁴.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyen en el presente estudio a siete pacientes del sexo femenino que acudieron a nuestro servicio entre junio de 1994 y mayo de 1997, con antecedentes de radioterapia por carcinoma cervicouterino (CaCu) y que de-

Tabla I

Paciente	Causa de Radio Tx	Edad	Lesión	#Sesiones Lapso ¹	Tiempo Evolución ²	Transfusio- nes ³	# unidades ⁴
1	CaCu	51	Proctitis/ Sangrado	25 1 año 4/12	7/12	3	3
2	CaCu	66	Proctitis/ Rectorragia	19 1 año 7/12	12/12	2	2
3	CaCu	77	Proctitis/ Rectorragia	28 4 años	26/12	2	4
4	CaCu	64	Proctitis/ rectorragia estenosis/	25 2 años	8/12	1	2
5	CaCu	67	Proctitis/ Rectorragia	7 2 años 7/12	9/12	2	2
6	CaCu	57	Proctitis/ Rectorragia	30 2 años 3/12	10/12	3	3
7	CaCu	63	Proctitis/ Rectorragia	22 1 año 6/12	14/12	2	2

¹Tiempo transcurrido entre las lesiones de radioterapia y el tratamiento con formalina.

²Tiempo de evolución desde el inicio del sangrado.

³Número de transfusiones previas al tratamiento con formalina.

⁴Número de paquetes globulares aplicados en la última transfusión.

Figura 3

La formalina al 4% se aplica mediante gasas empapadas aplicadas directamente sobre la zona afectada.

sarrollaron una proctitis postradiación crónica con rectorragia que no había podido ser controlada con los métodos habituales (enemas de esteroides y supositorios de mesalazina) y que continuaban con sangrado y niveles bajos de hemoglobina (Tabla I).

A todas se les realizó historia clínica completa, examen físico y proctológico con rectosigmoidoscopia rígida y toma de biopsia para confirmar la proctitis, delimitar la lesión y descartar recidiva tumoral, así como laboratorio básico, descartándose otra fuente de sangrado.

La aplicación de formalina inicialmente se llevó a efecto en el quirófano, con anestesia por bloqueo peridural, en posición prona en navaja sevillana y protegiendo la piel perianal con una pasta inerte (Lassar) para evitar el daño por la formalina (Figura 2).

Se les realizaron aplicaciones de formalina al 4% mediante gasa empapada y por sectores hasta cubrir toda la zona afectada (Figura 3), iniciando en el extremo más proximal, por aplicaciones de 3 a 5 minutos (promedio 4 min.), repetidas hasta obtener una zona "seca", es decir sin sangrado activo, que se

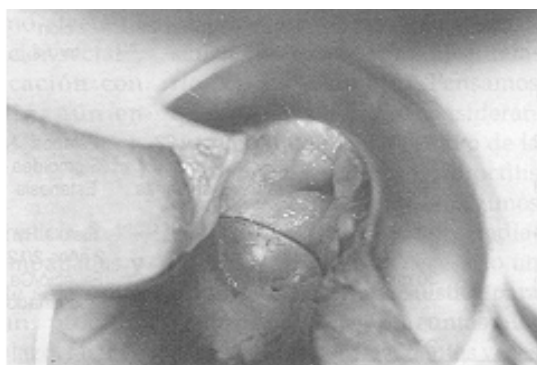
observa como una área pálida (Figura 4).

En la zona distal las gasas se aplicaron a través de un anoscopio tipo Pratt y en la proximal a través de un rectosigmoidoscopia rígida.

■ RESULTADOS

Se han tratado mediante este método siete pacientes femeninas, todas ellas con antecedente de radioterapia externa por CaCu, con un promedio de 24.8 sesiones por paciente, que requirieron de internamientos previos por rectorragia y que ameritaron transfusiones múltiples en número de uno a tres (media 2.1), requiriendo entre dos y cuatro unidades de paquete globular en su última transfusión (media 2.5). El tiempo medio entre la radioterapia y el tratamiento con formalina fue de 26.1 meses (16 a 48 meses) y el periodo medio de rectorragia de 12.2 meses (7 a 26).

El tiempo de aplicación por paciente fue de 26 minutos en promedio (20 a 40 min.), la rectorragia cedió inmediatamente en seis pacientes, una continuó con sangrado escaso por manchado de gasas. Durante la aplicación no hubo ninguna complicación, excepto una

Figura 4

Al final se obtiene una zona pálida sin sangrado alguno.

paciente que presentó diaforesis al momento de la instilación, sin embargo dos pacientes presentaron fiebre de hasta 39°C en las primeras 24 horas siguientes a la aplicación, misma que se controló con medios físicos sin recaídas.

Tres de las pacientes presentaron un aumento en la sensación de tenesmo, que paulatinamente cedió.

En dos de las pacientes fue necesaria una segunda aplicación de formalina a las cuatro y cinco semanas respectivamente y en otra paciente una tercera aplicación (a las 5 y 22 semanas), puesto que las pacientes continuaban con un sangrado transanal continuo aunque en menor cantidad. Esta segunda aplicación se realizó en el consultorio, sin anestesia y a través del rectosigmoidoscopia rígida, sin ninguna complicación ni inmediata ni tardía.

Después de un seguimiento medio de 17.14 meses (5 a 36 meses), sólo una de las pacientes ha continuado con sangrado constante que amerita tratamiento con suplemento de hierro, en esta paciente la colonoscopia mostró una zonaestenótica aproximadamente a 40 cm de la margen anal, que impide el paso del colonoscopio y

Tabla II

Paciente	Tiempo aplicación	Complicación Inmediata	Segunda Aplicación	Complicación tardía	Sangrado	Tiempo Seguimiento
1	20 min.				Escaso/ ocasional	36/12
2	40 min.		4 y 22 semanas	Estenosis ² Sigmoidea	Continuo ²	10/12
3	20 min.	Sangrado escaso	4 semanas	Estenosis	NO	12/12
4	20 min.	Diáforesis/ Fiebre		Fistula RV 2 años 2/12	Escaso/ ocasional	27/12
5	30 min.			Falleció/Ca Diseminado	NO	6/12
6	30 min.	Fiebre ¹			NO	5/12
7	20 min.		5 semanas		Escaso	24/12

¹Ambas pacientes presentaron fiebre hasta 39°C en las primeras 24 horas, que fue controlada con medios físicos, no se repitió posteriormente.

²La estenosis sigmoidea seguramente la presentaba desde antes del tratamiento.

³La paciente continúa con sangrado pero proveniente del sigmoides y no del recto.

a través de la cual se observa sangrado, el recto no muestra actualmente datos de sangrado activo, la paciente ha rehusado el tratamiento quirúrgico y se controla únicamente con mesalazina oral y en supositorios. Una de las pacientes falleció a los seis meses por cáncer diseminado, sin volver a presentar rectorragia.

Las otras cinco pacientes continuaron sin presentar rectorragia, aunque algunas ocasionalmente muestran un sangrado escaso que no ha modificado sus cifras de hemoglobina y que es controlable con supositorios de mesalazina. Ninguna de ellas ha requerido de una nueva transfusión.

■ COMENTARIO

El sangrado rectal como complicación de la radioterapia ocurre en 6 a 8% de los pacientes con lesión crónica y representa de 10 a 20% de los pacientes que eventualmente requieren de tratamiento quirúrgico con una morbilidad alta de 33 a 80%.¹⁰

En la histología de la proctitis actínica crónica el cambio más notable es arquitectural con fibrosis extensas de la lámina propia. La

causa de sangrado se relaciona con el daño vascular ya que existe dilatación marcada de vasos de pared delgada en la parte superficial de la lámina propia; las células endoteliales muestran degeneración y erosiones citoplásmicas focales, necrosis y ruptura de la pared vascular, con estrechamiento u obliteración de la luz de las arteriolas por fibrosis subintima (estos cambios tienen una distribución parchada a lo largo del trayecto de los vasos) y formación de trombos plaquetarios^{15,16} o con la aparición de telangiectasias de capilares y vénulas, o bien con grados variables de ulceración probablemente secundaria a isquemia.

Se han utilizado multitud de tratamiento para el control de la rectorragia por proctitis postradiación como los enemas de sucralfato, útiles en sangrados moderados y que requiere de aplicación prolongada (30 días), con resultados parciales con disminución del sangrado seis meses¹⁷.

El tratamiento con láser de argón a través del sigmoidoscopio flexible requiere habitualmente de

sesiones múltiples (2 a 4), pero da buenos resultados a corto plazo, sin embargo es un equipo costoso y que no cualquier hospital cuenta con él^{14,18}.

La formalina ha sido utilizada con éxito por los urólogos para controlar la cistitis hemorrágica desde 1968, inicialmente al 10%^{14,19} y disminuyendo su graduación hasta el 4%, debido a las complicaciones que se presentaban como la fiebre²⁰, posteriormente se extendió su uso a la proctitis postradiación¹¹⁻¹³ con buenos resultados.

La formalina (formaldehído), actúa como astringente y disecante a nivel superficial, causando precipitación de proteínas al combinarse con los grupos amino libres de las proteínas, produciendo desnaturalización de la molécula proteica lo que lleva a su coagulación. Es probable que esta precipitación de proteínas ocluya los pequeños vasos superficiales y de esta forma controle el sangrado de la mucosa, produciendo además edema e inflamación de la misma^{21,22}.

En el organismo la formalina se oxida formando ácido fórmico (tóxico por arriba de los 12 microgramos/ml) que se excreta en parte como sal sódica en la orina, el resto se metaboliza dando dióxido de carbono y agua.

La seguridad de la técnica empleada en el presente estudio, a través de la aplicación de gasas empapadas en formalina al 4%, únicamente sobre la zona afectada, por periodos cortos (de tres a cinco minutos), seguidos de la aspiración del excedente y repetición de la exposición (en promedio seis veces), hasta obtener una zona sin sangrado, que hace que tanto la superficie expuesta como el volumen de formalina utilizando (en total 25 a 30 ml) sean mínimos, reduciendo el

riesgo de complicaciones por la absorción de la formalina; se ha visto recientemente apoyada por los trabajos de Myers y cols.^{18,22} quienes han demostrado experimentalmente que a los 15 minutos de la instilación de 100 ml de formalina al 4% en el recto (en perros), el nivel sérico de ácido fórmico alcanza niveles tóxicos y no así después de instilaciones con volúmenes de 30 ml por minuto y repetidos hasta un total de 400 ml (13 aplicaciones) donde el nivel sérico del ácido fórmico permanece en límites normales.

Por otro lado los cambios locales (proctitis, engrosamiento de

la mucosa y cambios vasculares), producidos por la formalina son leves y transitorios, no afecta ni la distensión ni la función rectal¹⁸, por lo que su aplicación con precaución es segura, aún en aplicaciones repetidas²³.

■ CONCLUSIÓN

La aplicación de formalina al 4% por medio de gasas empapadas y aplicadas directamente sólo sobre el área afectada es un procedimiento eficaz a corto plazo, fácil de realizar, incluso en consultorio y sin necesidad de anestesia alguna, de poco riesgo, con complicaciones al

momento y posteriores a la instilación mínimas y transitorias (diaforesis e hipertermia) y accesible a cualquier medio hospitalario con un costo bajo. Pensamos que este método debe considerarse como tratamiento electivo de la rectorragia secundaria a proctitis crónica y posiblemente en algunos casos de proctitis aguda postradiación. Sin embargo es necesario un estudio con mayor casuística para contestar algunas preguntas aún sin respuesta como: ¿cuántas veces es posible repetir el tratamiento? O si acelera la formación de estenosis y fistulas a largo plazo.

■ REFERENCIAS

1. Kuske RR. *Toxicidad aguda y tardía de la radioterapia en el cáncer rectal. En complicaciones de la cirugía colorrectal.* Masson-Williams and Wilkins 1998.
2. Kimose HH, Fischer L, Spejdnæes N, Wara P. *Late radiation injury of the colon and rectum.* Dis Colon Rectum 1989; 32(8): 684-689.
3. Baum CA, Biddle WL, Miner PB. *Failure of 5 aminosalicylic enemas to improve chronic radiation proctitis.* Dig Dis Sci 1989; 34: 758-760.
4. Kochhar R, Patel F, Dhar A, Sharma SC, Ayyagari S, Aggarwal R, Goenka MK, Gupta BD, Metha SK. *Radiation induced proctosigmoiditis: prospective randomized double blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate.* Dig Dis Sci 1991; 36: 103-107.
5. Kocher R, Sharma SL, Gupta BB, Metha SK. *Rectal sucralfate in radiation proctitis.* Lancet 1988; 2: 400.
6. Kochhar R, Metha SK, Aggarwal R, Dhar A, Patel F. *Sucralfate enema in ulcerative rectosigmoid lesion.* Dis Colon Rectum 1990; 33(1): 49-51.
7. Jao SW, Beart RW, Gunderson LL. *Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum.* Am J Surgery 1986; 151: 272-277.
8. Lucarotti ME, Mountford MD, Bartolo DCC. *Surgical management of intestinal radiation injury.* Dis Colon Rectum 1991; 34(10): 865-869.
9. Gazet JC. *Park's coloanal pull — through anastomosis for severe, complicated radiation proctitis.* Dis Colon Rectum 1985; 28 (2): 110-114.
10. Buchi KN, Dixon JA. *Argon laser treatment of hemorrhagic radiation proctitis.* Gastrointest Endosc 1987; 33 (1): 27-30.
11. O'Connor JJ. *Argon laser treatment of radiation proctitis.* Arch Surg 1989; 124: 749.
12. Rubinstein E, Ilsen T, Rasmussen RB, Reimer E, Sørensen BL. *Formalin treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis.* Am J Gastroenterol 1986; 81(1): 44-5.
13. Seow-Choen F, Coh H, Eu KW, Ho YT, Tay SK. *A simple and effective treatment for hemorrhagic radiation proctitis using formalin.* Dis Colon Rectum 1993; 36(2): 135-38.
14. Saclarides TJ, King DG, Franklin JL, Doolas A. *Formalin instillation for refractory radiation induced hemorrhagic proctitis.* Dis Colon Rectum 1996; 39(2): 196-99.
15. Shrom SH, Donaldson M, Duckett J, Wein A. *Formalin treatment for intractable hemorrhagic cystitis. A review of the literature with 6 additional cases.* Cancer 1976; 38(4): 1785-89.
16. Fischer L, Kimose HH, Spejdnæes N, Wara P. *Late progress of radiation - induced proctitis.* Arch Chir Scand 1990; 156: 801-805.
17. Oliveira L. *Management of radiation proctitis with sucralfate suspension enema. Preliminary results.* American Society of Colon and Rectal Surgeons 97th Annual Convention 1998.
18. Myers JA, Mall J, Doolas A, Jakate SM, Saclarides TJ. *Absorption kinetics of rectal formalin instillation.* World J Surg 1997; 21(8): 886-889.
19. Sarah S, Donaldson MD. *Radiation proctitis after prostate carcinoma therapy.* JAMA 1994; 271(11): 819-820.
20. Goodman LS, Gilman A. *Bases farmacológicas de la terapia.* 4ª Edición Interamericana 1974: 858.
21. Haboubi NY, Path MRC, Schofield PF, Rowland PL. *The light and electron microscopic features of early and late phase radiation - induced proctitis.* Am J Gastroenterol 1988; 83(10): 1140-1144.
22. Myers JA, Hollinger EF, Mall JW, Jakate SM, Doolas A, Saclarides TJ. *Mechanical, histologic and biochemical effects of canine rectal formalin instillation.* Dis Colon Rectum 1998; 41(2): 153-158.
23. Faragher IG, Bailey HR. *Tropical formalin: a simple and effective office treatment of hemorrhagic radiation proctitis.* American Society of Colon and Rectal Surgeons, 97th Annual Convention 1998.

Modificación del peso corporal y distribución del tejido adiposo en pacientes posmenopáusicas histerectomizadas con terapia estrogénica de reemplazo.

■ Dr. Sebastián Carranza Lira, Dr. Rogelio Apolo Aguado Pérez.

■ RESUMEN

Se observó cómo se modifica el peso y la distribución del tejido adiposo posterior a la terapia estrogénica de reemplazo (TER). Se estudiaron 52 pacientes mayores de 40 años, histerectomizadas y con salpingooforectomía bilateral. Se dividieron en dos grupos: I) recibió TER con estrógenos conjugados 0.625 mg diariamente (n = 35) y II) que no recibió TER (n = 27) (testigo). Se les evaluó trimestralmente: peso corporal, índice de masa corporal (IMC) e índice cintura-cadera (ICC) por un período de 12 meses. Con excepción del grupo testigo que sólo se estudió tres meses. En el grupo con TER, el peso corporal y el IMC aumentaron significativamente a los seis meses del estudio ($p < 0.01$ y $p < 0.006$, respectivamente), sin cambios significativos en los otros parámetros. El grupo testigo no presentó cambios significativos en los parámetros analizados durante el tiempo de estudio. Al comparar a los tres meses el grupo con TER con el grupo testigo, se observó un aumento significativo del peso ($p < 0.05$) en el grupo testigo. Sin Diferencias en el resto de las variables analizadas entre ambos grupos. No fue posible demostrar que el peso corporal y la

distribución del tejido adiposo se modificaran en forma permanente en las pacientes que recibieron TER. Estos datos concuerdan con informes recientes en los que no se han detectado cambios con el uso de la terapia hormonal de reemplazo.

(Carranza L. S. y col: *Modificación del peso corporal y distribución del tejido adiposo en pacientes posmenopáusicas histerectomizadas con terapia estrogénica de reemplazo*. Ginec Obst Mex 1999; 67:346).

■ SUMMARY

The purpose was to look how the weight and body fat distribution is modified after estrogen replacement therapy (ERT). 52 patients older 40 years age, hysterectomized and with bilateral salpingo-oophorectomy were studied. They were divided in two groups: I) received ERT with conjugated equine estrogens 0.625 mg daily (n = 35) and II) with no ERT (n = 27) (control). Every three months corporal weight, body mass index (BMI) and waist-hip ratio was measured for a 12-month period. With the exception of the control group, which was only studied for three months. In the

ERT group the corporal weight and the BMI significantly increased at six months ($p < 0.01$ y $p < 0.006$, respectively), without changes in the other parameters. The control group had no significant changes in the analyzed parameters during the study time. When the group with ERT was compared with the control group at third month, there was a significant increase in weight ($p < 0.05$) in the control group. Without any differences in the other analyzed variables between the groups. It was not possible to demonstrate that corporal weight and body fat distribution were permanently modified in those patients with ERT. These data agree with recent reports in which no changes have been detected with hormone replacement therapy usage.

(Carranza L., S y col: *Modification of body weight and distribution of adipose tissue in postmenopausal hysterectomized patients with estrogenic therapy*. Ginec Obst Mex 1999; 67:346).

La menopausia es el cese permanente de la menstruación. Esta es conocida desde hace mucho tiempo, pero dadas las repercusiones sobre la salud de la

mujer, es que recientemente ha tomado importancia¹.

Aunado al envejecimiento existe disminución de la masa corporal magra con el siguiente aumento del contenido de grasa². Se sabe que las hormonas sexuales están vinculadas en forma directa con el metabolismo del tejido adiposo³ y los estrógenos circulantes modifican la enzima lipoproteinlipasa volviéndola más activa en la región glúteo-femoral,⁴ por lo que al disminuir éstos la distribución del tejido adiposo tiende a hacerse abdominal⁵. Cabe mencionar que aunque algunos estudios no han encontrado cambios en la distribución del tejido adiposo asociado a los cambios hormonales en la posmenopausia⁶.

Los resultados del estudio PEPI no demostraron cambios en el peso ni en la distribución del tejido adiposo en pacientes que recibieron cuatro distintos tipos de THR⁷. Y no hubo cambios tampoco en otro estudio en el que se analizó la forma de administración.⁸ Pero en otro en el que se compararon dos grupos de pacientes, uno que recibió THR con estrógeno y progestágeno contra otro sin tratamiento, se encontró que la THR puede contraponer

en parte el incremento en el peso y prevenir la distribución androide del peso⁵. Sin embargo, según otro autor la ganancia en la grasa corporal de la posmenopausia al parecer no se previene con la THR⁹.

Dadas las controversias en la literatura, el objetivo de este estudio fue observar como se modifica el peso y la distribución del tejido posterior a la terapia estrogénica de reemplazo (TER).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 52 pacientes histerectomizadas con salpingooforectomía bilateral, todas ellas mayores de 40 años y que no habían recibido ni estaban recibiendo terapia hormonal de reemplazo (THR) al momento del estudio. A 35 se les administró TER con estrógenos conjugados por vía oral a dosis de 0.625 mg diariamente por un período de 12 meses. El grupo testigo se integró por 27 pacientes con las mismas características del grupo en estudio, y que no recibieron TER éstas se siguieron por un periodo de tres meses, tiempo en el cual se les realizaron exámenes básicos de laboratorio y gabinete previos al inicio del tratamiento, que en el

caso del grupo en estudio, ya se tenían previamente.

A todas se les evaluó en forma basal y posteriormente cada tres meses peso, talla, perímetro de cintura, perímetro de cadera, calculándose el índice de masa corporal (IMC, peso en kg/talla en m²) y el índice de cintura-cadera (ICC, perímetro cintura en cm/perímetro cadera en cm), con mediciones basales de estradiol < 35 pg/ml y de hormona estimulante del folículo > 30 mUI/ml.

El análisis estadístico entre los grupos se realizó con la prueba U de Mann-Whitney, y los cambios en cada uno de los grupos entre el inicio y los diferentes tiempos de seguimiento se determinaron con la prueba de Wilcoxon.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital y las pacientes dieron su consentimiento para participar.

RESULTADOS

Los resultados se expresan en mediana e intervalo. En el grupo con TER, se encontró al inicio del estudio que la edad fue de 50 años (42 a 67); la talla 1.54 m (1.44 a 1.70); el peso 63 kg (45.5 a 85); el IMC 26.4

Tabla I

Peso, índice de masa corporal y distribución del tejido adiposo en dos grupos de pacientes uno que recibió terapia estrogénica de reemplazo y otro sin tratamiento.

		Grupo problema			Grupo control		
		Peso	IMC	ICC	Peso	IMC	ICC
Basal	Mediana	63+	26.4*	0.82	66	27.7	0.83
	Intervalo	45.5-85	20.4-37.5	0.67-0.91	53-81.5	21.8-38	0.73-0.97
3 meses	Mediana	61.9†	26.3	0.82	66.5†	27.5	0.82
	Intervalo	30-86	21.7-36.9	0.7-0.9	52-81	21.4-38.5	0.7-0.99
6 meses	Mediana	62.4+	26.8*	0.82			
	Intervalo	50-80	22-30	0.7-0.9			
9 meses	Mediana	63	26.9	0.8			
	Intervalo	55-82	22.3-38.5	0.7-0.9			
12 meses	Mediana	63	26.5	0.8			
	Intervalo	58-84	25.4-30.4	0.76-0.8			

+ p < 0.01, * p < 0.006, † p < 0.05.

(20.4 a 37.5), el ICC 0.82 (0.67 a 0.91). En el grupo testigo la edad fue 49 años (39 a 59), la talla fue 1.55 m (1.44 a 1.68), el peso 66 (53-81.5), el IMC 27.7 (21.8-38) y el ICC 0.83 (0.73-0.97). Sin diferencias significativas entre los grupos.

En el grupo con TER, el peso corporal fue significativamente menor y el IMC significativamente mayor al comparar las mediciones basales y aquéllas a los seis meses del estudio ($p < 0.01$ y $p < 0.006$, respectivamente) (Tabla I).

Al comparar el grupo problema con el grupo testigo, se encontró en este último, un incremento significativo en el peso corporal ($p < 0.05$) a los tres meses del estudio (Tabla I).

■ COMENTARIO

En este estudio no fue posible demostrar que se modificara en forma constante y permanente, el peso corporal ni la distribución del tejido adiposo en pacientes con la TER, lo cual concuerda con unos estudios en los que no se observó cambios con la THR^{7,9} ni en otro con el tipo de administración⁸. Pero difiere de otros en los que se utilizó estrógeno y progestágeno no hubo aumento de peso¹⁰, pero tanto en éste como en otro si disminuyó la distribución del tejido adiposo hacia el segmento superior^{5,10}.

Aunque los estrógenos influyen de manera anabólica en el organismo. Otros reportes han mostrado que la diferencia en el IMC entre pacientes

usuarias y no usuarias de THR puede ser explicado por diversos factores tales como sociodemográficos y factores en relación al estilo de vida (hábitos higiénicos dietéticos, estado socioeconómico, nivel cultural), sin atribuirle una influencia directa a las hormonas sexuales¹¹.

En la actualidad hay controversia en cuanto a la ganancia de peso y la modificación de la distribución de la grasa corporal con la THR.

A pesar de que se mantiene el concepto sobre el incremento de peso con la administración de estrógenos en la THR, se ha observado en la mayoría de los estudios que realmente no hay un incremento en el peso con el uso de la THR¹².

■ REFERENCIAS

1. Carranza LS, Kably AA, Santos GJ. *Menopausia, una época crítica en la vida*. Ginecol Obstet Mex 1992; 60: 171-4.
2. Forbes GB, Reina JC. *Adult lean body mass declines with age. Some longitudinal observations*. Metabolism 1970; 653-63.
3. Parra CA. *El climaterio desde la perspectiva de la composición corporal humana*. En: Carranza LS (ed). *Atención Integral del Climaterio*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997: 37-63.
4. Kissebah AH, Peiris AN, Evans DJ. *Mechanisms associating body fat distribution to glucose intolerance and diabetes mellitus: window with a view*. Acta Med Scand 1988; 723: 79-89.
5. Gambaccini M, Ciapponi M, Cappagli B, Piaggini L, DeSimone L, Orlandi R y col. *Body weight, body fat distribution and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 414-7.
6. Pasquali R, Casimirri F, Morselli Labate AM, Tortelli O, Pascal G, Anconetani B y col. *Body weight fat distribution and the menopausal status in women*. Int J Obes 1994; 18: 614-21.
7. Espeland M, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, Edwin SF, Waclawin WA, James MK y col. *Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1549-56.
8. Kritz-Silverstein D, Barret-Connor E. *Long term postmenopausal hormone use, obesity and fat distribution in older women*. JAMA 1996; 275: 46-9.
9. Aloia JE, Waswani A, Russo L, Sheehan M, Flaster E. *The influence of menopausal hormone replacement therapy on body cell mass and body fat mass*. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 896-900.
10. Reubinoff BE, Wurtman J, Rojansky N, Adler D, Stein P, Schenker J y col. *Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution and food intake in early postmenopausal women: a prospective study*. Fertil Steril 1995; 64: 963-8.
11. Weinsier RL, Nelson KM, Hensrud DD, Darnell BE, Hunter GR, Schutz Y. *Metabolic predictors of obesity. Contribution of resting energy expenditure, thermic effect of food, and fuel utilization to fourth-year weight gain on post-obese and never-obese women*. J Clin Invest 1995; 95: 960-5.
12. Luoto R, Männistö S, Vartiainen E. *Hormone replacement therapy and body size. How much does lifestyle explain*. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 66-73.