

Manejo de masas anexiales en ginecología con técnica conservadora. ¿Es conveniente hacerlo con laparoscopia?

■ Dr. Antonio G. Zaldívar Neal*. Dr. Luis Gallardo V*. Dra. Estela Arroyo del Río**. Dr. Darío Montes de Oca***. Dr. Valentín Ibarra Chavarría****.

■ RESUMEN

El manejo de las masas anexiales por laparoscopia es un tema controvertido en la actualidad. Presentamos nuestra experiencia inicial en este tipo de cirugía, con manejo conservador. En un período de tres años, 40 casos fueron operados. Se excluyeron a las pacientes con sospecha de malignidad. En 28, el diagnóstico preoperatorio existía, y en las 12 restantes, el tumor fue un hallazgo transoperatorio. La edad promedio fue de 30.4 años y el tumor mas grande midió 10 x 8 cm. Se confirmó por estudio histopatológico: 10 endometriomas, ocho teratomas, tres quistes funcionales, tres paratubarios, uno granulosa teccal y uno cistadenoma papilar. Sólo en este último se concluyó limitrofe, el resto fueron catalogados como benignos. Tres pacientes tuvieron tumores bilaterales. En nueve pacientes, sólo se realizó aspiración y lavado. Las complicaciones ocurrieron en dos casos y fueron consideradas no graves. En un caso, se presentó hipercapnia por cirugía prolongada y se manejó en terapia intensiva en el postoperatorio

inmediato con rápida recuperación, y en otro, se rompió la cápsula y ameritó laparotomía por encontrarse papilas en el interior, con diagnóstico definitivo de tumor limitrofe. Consideramos que el manejo endoscópico de la patología anexial en la mujer, es una alternativa segura, que ofrece ventajas sobre la laparotomía, por la rápida recuperación y menos molestias postoperatorias.

(Zaldívar N, A. G. y col: Manejo de masas anexiales en ginecología con técnica conservadora. ¿Es conveniente hacerlo con laparoscopia? Ginec Obst. Mex. 1999 67: 147)

■ SUMMARY

The laparoscopic treatment of adnexal masses is controversial. We report our initial experience, with conservative surgery of the ovary. During three years, 40 patients with adnexal mass without any evidence of malignancy were treated by our team, with this surgical technique. In 28 women the diagnosis was made before the procedure and in 12, the tumor was found during a laparoscopic

procedure for any other reason. The patients mean age was 30.4 years, and the size of the larger cyst was 10 x 8 cm. The histologic diagnosis was: 10 endometrioid, serous cysts, 8 teratoma, 3 functional cysts, 3 paratubal serous, 1 granulosa theca cell tumor and 1 cystadenoma with papillarity. Only the later was considered borderline, the rest were reported as benign tumors. Three patients had bilateral masses. Nine cases were treated with needle aspiration only. We had two complications, that were considered not serious. The first one, an hypercapnea secondary to a prolonged surgery that had a satisfactory evolution in a few hours, and the other one was the patient with the papillar cystadenoma who went to laparotomy and oncological management because of the suspect of malignancy, after the rupture and spillage of the cyst content. We conclude that laparoscopic management of adnexal masses is an effective and safe surgical approach with less pain and better postoperative recovery than laparotomy.

Instituto Nacional de Perinatología. Clínica de Cirugía Endoscópica. México D.F.

*Clínica de cirugía endoscópica.

**Residente de ginecología y obstetricia.

***Médico ginecoobstetra. Exresidente del INPer.

****Jefe de Servicio de Ginecología.

(Zaldívar N, A. G. y col: *Management of adnexal masses with conservative surgery. Is the laparoscopic approach convenient?* Ginec. Obst Mex. 1999 67: 147)

La cirugía laparoscópica se ha convertido en una alternativa en la práctica quirúrgica ginecológica diaria. La mayoría de procedimientos pueden ser realizados por esta vía, cuando se cuenta con cierto entrenamiento y destreza, pero no debe olvidarse, como Verhulst menciona, que el juicio clínico siempre es más importante que la habilidad técnica.¹ Como suele ocurrir cuando se utilizan técnicas e instrumentos innovadores, aún se cuestiona sobre la seguridad en el manejo de ciertas patologías. El tratamiento de los tumores anexiales de la mujer, es un claro ejemplo.²

Cuando se programa cirugía de una masa anexial, o se encuentra sorpresivamente durante un procedimiento, la pregunta inmediata del cirujano es: ¿Será benigna o maligna?. Y esto es el punto en donde se ha centrado la discusión sobre la conveniencia de utilizar las técnicas endoscópicas en estos casos, y aún más, cuando se pretende realizar un manejo conservador. Afortunadamente, tanto en la paciente premenopáusica, como en la postmenopáusica, la mayoría de quistes anexiales son benignos.³

Consideramos que para evitar casos de tumores malignos no detectados, existen dos aspectos fundamentales:

a) De la valoración clínica adecuada, la precisión diagnóstica de los métodos auxiliares como ultrasonido, tomografía, reso-

nancia magnética, etc. y la sensibilidad que tienen los marcadores tumorales.

La ecosonografía, es considerada actualmente como el mejor instrumento para diferenciar entre benignidad y malignidad en masas anexiales, con una especificidad de hasta 92-96% cuando se utilizan criterios estrictos.⁴

En lo que respecta al uso de marcadores tumorales, actualmente el que se considera más útil para determinar malignidad en tumores anexiales es el CA-125, con una sensibilidad de 75.6%, especificidad de 86.6% y certeza diagnóstica de 83.7% para carcinoma epitelial de ovario, principalmente en mujeres mayores de 50 años.⁵

b) La experiencia en el diagnóstico visual a través de una imagen en un monitor, así como la necesidad de palpar de manera indirecta mediante instrumentos, son habilidades que debe ir adquiriendo el cirujano laparoscopista. El dominio de esta "nueva forma" de exploración clínica, permite que cada vez sea más preciso el diagnóstico endoscópico.

La exploración laparoscópica debe incluir: aspiración del líquido peritoneal o si no se encuentra éste, lavado peritoneal; la inspección detallada del tumor y, la visualización completa de la cavidad abdominal (peritoneo pélvico, ovario contralateral, correderas parietocólicas, epiplón, diafragma, hígado e intestino).⁶

Si el diagnóstico de presunción preoperatorio o los hallazgos laparoscópicos orientan hacia un tumor maligno, debe procederse al manejo por laparotomía con los criterios oncológicos vigentes.^{7,8}

Objetivo

Se presentan los resultados de nuestra experiencia inicial en el manejo laparoscópico de masas anexiales utilizando técnicas conservadoras, con el fin de establecer si es un método seguro y si tiene o no ventajas sobre la laparotomía.

MATERIAL Y MÉTODO.

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de todas las pacientes que fueron tratadas por el servicio de cirugía laparoscópica del Instituto Nacional de Perinatología con diagnóstico de masa anexial y con técnica no ablativa, entre julio de 1995 y julio de 1998. Los casos resueltos con ooforectomía se excluyeron.

Podemos dividir a las pacientes en dos grupos: Aquellas que fueron programadas con el diagnóstico de tumor anexial, y otras en las que el diagnóstico fue incidental al practicarse un procedimiento laparoscópico por otro motivo (por esterilidad, dolor pélvico, etc). Todas las pacientes con diagnóstico preoperatorio de masa anexial, fueron valoradas por el servicio de oncología, antes de decidirse el abordaje endoscópico.

En las pacientes que se programaron con el diagnóstico de tumor anexial, se realizó una exploración clínica ginecológica por un especialista, y se practicó biometría hemática completa, pruebas de coagulación y estudio ultrasonográfico abdominal y/o vaginal. La cuantificación del marcador tumoral CA - 125 se determinó sólo en algunas pacientes ya que se consideró como un requisito preoperatorio en nuestra Institución, después de haberse efectuado los primeros casos incluidos en esta revisión. En la

actualidad, se solicita a toda paciente en la que se detecta un tumor anexial.

Aquellas pacientes en las que existió la mínima sospecha de malignidad, fueron excluidas del manejo endoscópico, y se canalizaron al servicio de oncología para tratarse por cirugía convencional.

Los procedimientos laparoscópicos se practicaron con equipo de videolaparoscopia, utilizándose una cámara marca olympus de tres "chips", o cámara Storz de un "chip" en otras ocasiones, monitor Sony de alta resolución, insuflador automático, y fuente de luz fría de xenon de 300W. En todos los casos se utilizó un trocar primario de 11 - 12 mm para una óptica de 10 mm y dos o tres accesorios (laterales y suprapúbicos) que fueron de 5 mm y en ocasiones se sustituyó alguno por otro trocar de 10 mm para extraer la pieza quirúrgica a través de éste. Los instrumentos utilizados fueron tijera, pinzas de agarre, aguja de aspiración, bomba de succión irritación y electrodos monopolares, así como pinza bipolar para hemostasia.

La técnica quirúrgica fue variable de acuerdo al caso en particular, desde la simple aspiración hasta la resección de la cápsula. No se utilizaron suturas después de resecada la cápsula salvo en dos casos, que se aplicaron un par de puntos para aproximación.

La extracción de la pieza se llevó a cabo a través de un trocar de 12 mm, sin la utilización rutinaria de bolsas o guantes. Solamente en dos casos se utilizaron endobolsas para este fin.

No se realizó estudio histopatológico transoperatorio de rutina, únicamente en los casos en los que se sospechó malignidad, conforme a la exploración laparoscópica.

■ RESULTADOS

En los tres años analizados se realizaron 40 cirugías de masas anexiales, no ablativas.

En 28 de éstas, el diagnóstico presuntivo de masa anexial existía, y en 12 casos, el tumor fue un hallazgo transoperatorio durante el procedimiento laparoscópico indicado por esterilidad o dolor pélvico crónico, y en un caso de probable embarazo ectópico.

-Edad. La edad promedio de nuestras pacientes fue de 30.4 años, con un rango de 16 a 44 años. En general, las postmenopáusicas se manejaron con ooforectomía o con cirugía tradicional por el riesgo potencial de malignidad, y por lo tanto no se incluyen en esta revisión.

-Correlación del diagnóstico ultrasonográfico y el histopatológico. Se realizó estudio ecosonográfico con transductor abdominal y en ocasiones con transductor vaginal cuando se consideró necesario por el servicio de ultrasonografía del Instituto. Siete pacientes no tenían estudio de ultrasonido preoperatorio. Esto, debido a que el motivo de la laparoscopia fue problema de esterilidad, y no se consideró indispensable el ecosonograma.

El tumor mayor que se incluyó en nuestra serie midió 10 x 8 cm. La correlación del diagnóstico ultrasonográfico, en cuanto a tamaño, localización y tipo de tumor, con los hallazgos transoperatorios e histopatológicos, ocurrió en 24 de los 33 casos (72.7%). Pero la sospecha de benignidad se confirmó en 32 de los 33 tumores. Esto apoya lo mencionado previamente sobre la utilidad de este estudio para diferenciar entre tumores benignos y malignos. Sólo en un caso se encontraron papilas, siendo ésta la única paciente en la que se convirtió la cirugía a laparotomía. El diagnóstico definitivo fue de un tumor limítrofe, cistadenoma papilar. Cabe mencionar que en esta paciente no se detectaron las papilas en el estudio ecosonográfico. (Tabla I).

-Marcadores tumorales. El CA-125 fue el marcador que se estableció como requisito preoperatorio en las pacientes con masas anexiales, como se mencionó previamente. Solamente en 20 de las 28 pacientes con el diagnóstico preoperatorio de tumor anexial se cuantificó, por las razones antes mencionadas. En todas ellas, el valor fue inferior a 35 UI/ml.

Tabla I

Correlación Ultrasonido - Laparoscopia (casos con discrepancia diagnóstica)

Dx. Ultrasonido	Laparoscopia/Histopatológico
Hidrosalpinx	Teratoma
Poliquistosis	Endometrioma
Quiste simple	Cistadenoma papilar
Teratoma	Quiste + adherencias
Quiste	Endometrioma
Quiste	Teratoma
Quiste	Endometrioma
Endometrioma	Quiste granuloso-tecal
Teratoma	Quiste hemorrágico

*Los 24 casos restantes sí tuvieron correlación entre el diagnóstico ultrasonográfico y el definitivo.

Tabla II.

Diagnóstico histopatológico

Tipo de tumor	Número de casos
Endometrioma	10
Quiste seroso	8
Teratoma (dermoide)	8
Funcional	3
Paratubario	3
Granuloso-tecal	1
Cistadenoma papilar	1
Sin diagnóstico	9
Total	43

*3 Pacientes presentaron dos tumores.

- **Procedimiento quirúrgico.** En nueve casos de quistes simples, sólo se realizó punción, aspiración y lavado. En el resto, 31 casos, se procedió a la resección de la cápsula. En algunos casos de manera parcial, cuando estaba firmemente adherida al tejido ovárico residual, con electrofulguración de la porción que no fue posible resecar. De los ocho casos de teratomas, en siete se realizó manejo conservador del ovario extrayéndose únicamente el contenido y la cápsula del tumor; y en uno, en la paciente con teratomas bilaterales, fue necesario la salpingooforectomía unilateral, ya que un ovario había sido roto, prácticamente en su totalidad.

- **Tiempo quirúrgico.** En doce pacientes, además del manejo de la masa anexial se realizó otro procedimiento laparoscópico (adherenciólisis, miomectomía, salpingoclasia, plastia tubaria, etc.) por lo que sólo se analizó el tiempo quirúrgico en las 28 restantes.

El promedio en los procedimientos de aspiración y lavado fue de 51.2 minutos; en las resecciones de cápsula de quistes simples, fue de 69.4 minutos; en los endometriomas, de 90 minutos; y, en los teratomas, 90, 115, 130, y 220 minutos. Este último de más

de tres horas, corresponde a la paciente con los tumores bilaterales en las cuales se disperso por la cavidad abdominal.

Por último, la cirugía de la paciente con el cistadenoma papilar que ameritó manejo por laparotomía, duró 180 minutos.

- **Hospitalización.** La estancia de la paciente en el hospital duró alrededor de 24 horas en todos los casos, con excepción de la paciente en la que se realizó laparotomía, quien permaneció por tres días.

- **Estudio transoperatorio.** En dos casos se juzgó conveniente el diagnóstico histopatológico transoperatorio. En el caso donde se encontraron lesiones papilares en la cápsula, y en otro en el que al extraer el contenido de un teratoma, además de los fragmentos de pelo, se obtuvo material hemorrágico y no el clásico material claro sebáceo del quiste dermoide, además de encontrarse con múltiples adherencias. Se concluyó por el servicio de patología, que estos cambios atípicos pudieron ser consecuencia de torsión o isquemia del tumor, pero lo importante es que se descartó malignidad.

- **Diagnóstico histopatológico.** Los resultados se muestran en la (Tabla II). Del total de especímenes quirúrgicos enviados a estudio histopatológico, se informaron: 10 endometriomas, ocho quistes serosos, ocho teratomas, cuatro quistes de tipo funcional, tres paratubarios, un granuloso-tecal, y un cistadenoma papilar, para un total de treinta y cuatro. En nueve casos, como se realizó manejo con aspiración y lavado, y no resección del tejido, obviamente no hay resultado de patología. En tres pacientes se encontraron tumores bilaterales: Teratomas bilaterales,

teratoma con quiste seroso, y endometrioma con quiste paratubario, respectivamente. Por lo tanto, en 40 pacientes se encontraron 43 tumores anexiales.

- **Complicaciones.** La incidencia de complicaciones fue baja, y no se consideran de gravedad. Sólo en dos casos (4.6%), se presentaron contratiempos. En el primero, al detectarse papilas en un tumor, se suspendió la laparoscopia y se procedió a realizarse laparotomía protocolizada con el apoyo del servicio de oncología, como se comentó previamente. Y, en el segundo, en el cual por descuido se rompieron las cápsulas de los teratomas bilaterales con la consecuente dispersión del contenido dentro de la cavidad abdominal, fue necesario prolongar por más de tres horas la cirugía y la paciente presentó un problema de hipercapnia que ameritó mantenerla intubada en el postoperatorio inmediato y con vigilancia en la unidad de cuidados intensivos, por sugerencia del servicio de anestesiología. Afortunadamente evolucionó a la mejoría en las siguientes doce horas y fue egresada sin secuelas ni complicaciones, al siguiente día.

■ COMENTARIO.

Nuestra experiencia inicial en el manejo de masas anexiales por laparoscopia con técnica conservadora, nos muestra que es una alternativa segura, con ventajas sobre la laparotomía, por la recuperación rápida de la paciente y menos dolor postoperatorio.

En el manejo conservador con laparoscopia, habitualmente se rompe la cápsula del tumor para reducir el tamaño y ser factible la extracción, ya que ésta se realiza a través de un trocar de 12mm, por

lo que el contenido puede dispersarse en la cavidad abdominal.

Esto implica riesgo si se encontrase con un tumor maligno no sospechado, lo cual llega a suceder⁸, pero la posibilidad de una sorpresa desagradable de este tipo, es en general muy baja. Nezhat, informa una incidencia de 0.4% de cáncer en 1011 casos de masas anexas operados por laparoscopia.⁹

Afortunadamente, en nuestros casos sólo tenemos uno de tumor catalogado como limítrofe, que se manejó con los principios oncológicos en ese momento, sin mayores consecuencias.

Existe discusión sobre el pronóstico si se rompe la cápsula de un tumor maligno durante el procedimiento laparoscópico. Estudios recientes indican que la ruptura de la cápsula de un tumor maligno, no afecta el pronóstico si se trata con laparotomía inmediata.^{10,11}

En casos de patología no maligna, también puede haber problemas con la ruptura de la cápsula, como sucede con los teratomas o quistes dermoides. En nuestra experiencia, no hemos tenido problemas mayores, y sólo se dispersó el contenido involuntariamente por todo el abdomen en un caso, en el cual no se manifestó datos de irritación peritoneal u otro problema. Lo recomendable cuando se maneja este tipo de tumores por vía laparoscópica, es extraer todo el tejido de manera cuidadosa y lavar profusamente la cavidad para no dejar restos en la cavidad abdominal.^{12,13} Debe tenerse especial cuidado en no dispersar el contenido del tumor más allá de una pequeña área de la pelvis, aspirando y extrayendo el material sólido poco a poco.

En lo referente a la técnica quirúrgica, se informan nueve casos manejados simplemente con aspiración y lavado. Tres de éstos fueron quistes formados por adherencias, por lo que propiamente no tenían una cápsula. Otros, fueron manejos iniciales cuando aún la experiencia de nuestro grupo era limitada.

Sabemos ahora que siempre debe preferirse la excisión y no la aspiración. Marana y col¹⁴, demuestran que la recurrencia de un quiste ovárico es de 4%, cuando se extrae la cápsula y hasta 84% si únicamente se realiza aspiración del contenido.

En lo que respecta al diagnóstico preoperatorio, la selección de pacientes candidatas a tratamiento laparoscópico por no tenerse sospecha de malignidad, fue adecuada ya que se corroboró benignidad en 42 de los 43 tumores. Pero, la certeza diagnóstica del ultrasonido falló en casi la tercera parte, en lo que respecta al tipo de tumor. Consideramos que esto debe mejorar si se establece una mejor comunicación entre el clínico y el ultrasonografista, para que conjuntando la clínica y la tecnología, se tenga mayor precisión diagnóstica.

Se ha demostrado que el diagnóstico de benignidad cuando la exploración física y el ultrasonido no son sospechosos de malignidad y el CA-125 es menor a 35 UI/ml, es casi de 100% de certeza.⁶

Canis y col. mencionan un protocolo de manejo sencillo: Realizar una laparoscopia diagnóstica cuando hay una masa sospechosa por ultrasonido, y una laparotomía cuando hay una masa sospechosa por laparoscopia. De esta manera, se logra el manejo de 80.1% de estas pacientes, por vía endoscópica.¹⁵

Con respecto al tipo de tumor encontrada en nuestra población, es acorde a lo esperado, ya que tenemos un alto índice de mujeres jóvenes y pacientes que acuden por problemas de esterilidad. En primer lugar, endometrioma en diez casos y seguido de quistes serosos y teratoma benigno, ocho de cada uno. Esto es similar en proporción a lo informado por García Luna y col. en nuestro país, quienes encontraron cinco teratomas, tres cistadenomas y dos endometriomas.¹⁶; a diferencia de lo informado por Treviño y col. quienes manejaron en su mayoría tumores quísticos funcionales y luteínicos en su mayoría, así como dos teratomas manejados con ooforectomía.¹⁷

En ninguno de los dos estudios anteriores así como en el informado por García León y col¹⁸, se incluyeron manejos conservadores del teratoma de ovario.

En nuestra serie, presentamos los primeros siete casos de manejo conservador en este tipo de tumor. Aún no tenemos un seguimiento a largo plazo, pero de manera preliminar podemos informar que en uno se realizó laparoscopia de segunda mirada y no se encontró cambios adherenciales significativos en relación a la primera cirugía, y en otro, el cual se complicó por la dispersión del material sebáceo y pelo por la cavidad abdominal, la evolución postoperatoria fue satisfactoria, incluso la paciente se embarazó a los pocos meses llegando a término su gestación sin complicaciones.

Esto, obviamente no permite sacar conclusiones pero hace suponer que el manejo cuidadoso del contenido del tumor que se ha derramado accidentalmente, no trae consecuencias de considera-

ción.(comparación con otros trabajos)

Las conclusiones preliminares al final de esta primera etapa en el manejo laparoscópico de masas anexiales, son: que es una técnica factible, segura y conveniente, cuando se seleccionan adecua-

damente a las pacientes; el tratamiento conservador, aún en quistes dermoides, es permisible si se controla el escurrimiento del contenido y se realizan lavados profusos de la cavidad abdominal; y, en el caso de malignidad, es imperativo suspender el proce-

dimiento y cambiar la vía de abordaje a laparotomía, con los principios oncológicos vigentes.

La experiencia y el tiempo permitirán en un futuro, hacer una nueva valoración de los resultados, y llegar a conclusiones definitivas.

■ REFERENCIAS

1. Verhulst G, Devroey P: Endoscopic surgery in gynecologic practice. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 49:107-123.
2. Mairman M, Seltzer V, Boyce J: Laparoscopic excision of ovarian neoplasms subsequently found to be malignant. *Obstet Gynecol* 1991;77:563-565.
3. Audebert AJ: Laparoscopic surgery for ovarian cysts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8:261-265.
4. Herman UJ, Locher GW, Goldhuysen A: Sonographic patterns of malignancy: prediction of malignancy. *Obstet Gynecol* 1987;69:777-781.
5. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Moretti L, Mariani G, Bianchi R, Fioretti P: The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol oncol* 1992; 44:147-154.
6. Miralles RM: Pelvic masses and endoscopic surgery: diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1996; 65: 75-79.
7. Canis M, Mage G, Pouly JL: Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masses: A 12-year experience with long-term follow up. *Obstet gynecol* 1994; 83: 707-712.
8. Kindermann G, Maassen V, Kuhn W: Laparoscopic preliminary surgery of malignancies. Experience from 127 German gynecologic clinics. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55: 687-694.
9. Nezhat F, Nezhat C, Wetander CE, Benigno B: Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopy management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:790-796.
10. Sevela P, Vavra N, Schemper M, Salzer H: Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 2349-2352.
11. Hopkins MP, Kumar NB, Morley GW: An assessment of the pathologic features and treatment modalities in ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 1987; 70:923-929.
12. Campo S, Garcea N: Laparoscopic conservative excision of ovarian dermoid cysts with and without an endobag. *J Am Gynecol Laparosc* 1998; 5:165-170.
13. Hessami SH, Kohanim B, Grazi RV: Laparoscopic excision of benign dermoid cysts with controlled intraperitoneal spillage. *J Am Gynecol Laparosc* 1995; 2:479-481.
14. Marana R, Caruana P, Ludovico M, Catalano GF, Mancuso SD: Operative laparoscopy for ovarian cyst. Excision vs. aspiration. *J Reprod Med* 1996; 41:435-438.
15. Canis M, Mage G, Wattiez A, Masson FN, Pouly JL, Botchorishvili R, Manhes H, Bruhat MA: Operative laparoscopy and adnexal cyst mass: where to set the limit? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26:293-303.
16. García Luna A, Alcivia JC, Gaona R, Castro J, Reppe F, Fugarolas J, Luna R: Cirugía ginecológica laparoscópica. Experiencia en el Hospital Luis Castelazo Ayala. *Ginec Obstet Mex* 1996; 64:52-57.
17. Treviño R, Martínez RA, Garza TF, Calanda A: Tratamiento de tumores anexiales por laparoscopia. *Ginec Obstet Mex* 1997; 65:131-136.
18. García LJ, Cabra R, Rojas PG, Barroso J, Kably A: Tratamiento laparoscópico de quiste dermoide. Primer informe en México. *Ginec Obstet Mex* 1996; 64:534-537.

Struma ovarii: Una variedad de teratoma monodérmico del ovario. Informe de ocho casos.

■ Dr. Isaac Alfie Cohen* Dra. Elizabeth Castillo Aguilar* Dra. Beatriz Sereno Gómez**
Dr. Oscar Martínez Rodríguez***

■ RESUMEN

Dentro de la neoplasias germinales del ovario, los teratomas monodérmicos o especializados constituyen una variedad poco frecuente. El struma ovarii representa 2.7% de la forma más común de este tipo de teratomas, constituido por tejido tiroideo. El struma ovarii puede asociarse a otros tumores ováricos de tipo germinal como el quiste dermoide, tumor carcinoide o neoplasias no germinales como el quiste mucinoso, seroso o tumor de Brenner. La mayor parte de los struma ovarii son benignos, sólo el 5-10% son malignos, de éstos el 40% se han asociado a diseminación extraovárica. El objetivo del presente trabajo es analizar las características clínicas, epidemiológicas del struma ovarii. Se presentan ocho casos de struma ovarii que ocupan el 4% dentro de los tumores de ovario diagnosticados y tratados en nuestro hospital. Las características clínicas de estos tumores fueron: edad promedio 45.5 años, masa pélvica acompañada de distensión y dolor abdominal. Se trataron como cualquier tumor de ovario ya que en ningún caso se sospechó el diagnóstico, cuatro se presentaron de lado izquierdo y cuatro en el derecho, el peso

promedio fue de 726.2 g. Sólo en cuatro casos se realizó el diagnóstico transoperatorio y los ocho casos se confirmaron en el postoperatorio. En ningún caso se presentaron síntomas de hipertiroidismo, ni criterios morfológicos de malignidad. Sólo dos casos el struma ovarii se informó como puro y en los seis restantes se acompañó de otro tipo de neoplasia ovárica.

(Alfie Cohen, I y col: *Struma ovarii. Una variedad de teratoma monodérmico del ovario. Informe de ocho casos.* Ginec Obst. Mex. 1999; 67: 153)

■ SUMMARY

Inside the germinal neoplasms of the ovary, the monodermic or specialized teratomas constitute a not very frequent variety. The struma ovarii represents 2.7% as the form more common of this teratomas type, constituted by thyroid tissue. Struma ovarii can associate to other tumors of the ovary of germinal type as dermoid cyst, carcinoide tumor or non germinal tumors as type as dermoid cyst, carcinoide tumor or non germinal tumors as mucinous or serous cyst or Brenner tumor. Most of the struma ovarii are

benign and 5-10% only are malignant, of these group 40% has only associated to extraovarian dissemination. The objective of the present work is to analyze the clinical, epidemiological and biological characteristics of the struma ovarii. Eight cases of struma ovarii are presented, that occupy 4% inside the ovary tumors diagnosed and treated in our hospital. The clinical characteristics of these tumors were: age average 45.5 years, pelvic mass accompanied by distension and abdominal pain. They were managed as anyone ovary tumor, in not any case the diagnosis it was suspected, 4 were presented of the left side and 4 in the right, the weight average was 726.2 g. Only in 4 cases was carried out the transoperative diagnosis and the eight cases confirmed in the postoperative. In not any case hyperthyroid symptoms, neither morphological criteria of malignancy were presented. Only in two cases the struma ovarii was reported as pure, in the 6 remaining it is accompanied with another type of ovarian neoplasm.

(Alfie Cohen, I y col: *Struma ovarii. A variety of monodermal teratoma of the ovary. Eight cases report.* Ginec. Obst. Mex. 1999; 67: 153)

* Médico Ginecoobstetra Adscrito al Servicio de Ginecología

** Médico Patólogo Adscrito al Servicio de Patología

*** Jefe del Servicio de Ginecología

Los teratomas monodérmicos Lo especializados constituyen una variedad poco frecuente, de las neoplasias del epitelio germinal del ovario, de éstos el struma ovarii representa la forma más común con 2.7% del total de todos los teratomas del ovario.¹

El término de struma ovarii se aplica a los casos en los que el tejido tiroideo es identificable macroscópicamente o bien cuando es el componente tisular predominante o único del tumor, aunque el tejido tiroideo puede identificarse microscópicamente hasta en 20% de los quistes dermoides.¹

El struma ovarii que fue descrito por primera vez en 1895 por Von Kalden y en 1988 por Goltshalk, representa el crecimiento dominante de tejido tiroideo en un teratoma.^{2,4}

Esta neoplasia generalmente es pura pero puede asociarse a otros tumores del ovario: quiste dermoide en 5-20%; cistadenoma mucinoso en 31%; tumor de Brenner en 13%.^{1,3}

La mayor parte de estos tumores son benignos y sólo 5-10% son malignos, de ellos 40% ha demostrado diseminación extraovárica mientras que en el 60% de los casos restantes, el diagnóstico de malignidad reside en la identificación morfológica de una neoplasia tiroidea maligna.⁵⁻⁸

Se describen tres formas de presentación clínica, el hipertiroidismo en 5% con síntomas clínicos semejantes al síndrome de Graves y tiroiditis de Hashimoto, con cambios histológicos semejantes. La presencia de ascitis es otra manifestación que se puede presentar hasta llegar a un síndrome de Meigs, aunque esto es más frecuente en tumores del estroma.^{9,10}

La presentación clínica más frecuente es la asintomática desde el punto de vista endocrino, lo que hace el diagnóstico clínico difícil y solo posible en el estudio histopatológico definitivo posterior a cirugía.^{5,10,11}

Macroscópicamente el struma ovarii tiene superficie externa lisa, en ocasiones con adherencias fibrosas, al corte con loculaciones múltiples de aspecto gelatinoso dado por sustancia coloidal de color café brillante que recuerda el del tiroides, se puede observar hemorragia, fibrosis y necrosis. Microscópicamente se revelan las características normales del tejido tiroideo maduro con acinis coloides y células argentafines, algunas veces su aspecto puede tener el del bocio nodular adenomatoso o cambios inflamatorios como en la tiroiditis de Hashimoto.^{1,4,12,13}

El objetivo del presente trabajo es informar de ocho casos de struma ovarii que se presentaron en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 del Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, así como analizar las características clínicas e histológicas de estos tumores.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron ocho casos de struma ovarii, diagnosticados histológicamente, que se presentaron en el periodo de 1993 a 1996, manejados quirúrgicamente en el servicio de Ginecología del hospital.

Se obtuvieron datos clínicos tales como edad, antecedentes, cuadro clínico, localización, tipo de cirugía, tamaño, peso diagnóstico histológico transoperatorio y definitivo.

- Todas las laminillas fueron revisadas por un sólo patólogo después de conocido el diagnóstico de struma ovarii.

RESULTADOS

La edad de las pacientes fluctuó entre los 23 y 74 años con un promedio de 45.5 años (Tabla I). Dentro de los antecedentes más importantes se encontraron una paciente con hipertensión arterial, una con tabaquismo, una con carcinoma intraductal de mama y una con antecedente de laparotomía por tumor de ovario 14 años antes, desconociendo el tipo de tumor, dos pacientes eran núbiles, una de ellas fue la paciente con laparotomía previa por tumor de ovario (Tabla I).

Todas las pacientes presentaron cuadro de dolor abdominal

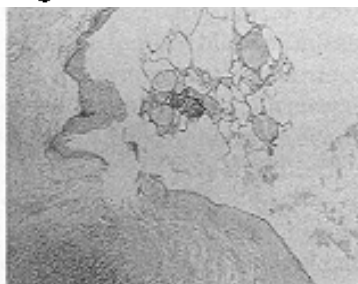
Tabla I

Caso	Edad	Localización	Tamaño	Peso	Cirugía
1	52	Derecho	35x23x14	3000	HTA+SOB
2	46	Izquierdo	5.5x5.5	150	HTA+SOB
3	42	Derecho	9x7x5	180	HTA+SOB
4	44	Derecho	13x13	530	HTA+SOB
5	38	Izquierdo	11x8x6	430	HTA+SOI
6	45	Izquierdo	15x10	360	SOI+cuña OD
7	23	Izquierdo	16x12x19	910	SOI+cuña OD
8	74	Derecho	12x9x5.5	250	HTA+SOB**

*Apendicectomía

Figura 1**Aspecto macroscópico de un teratoma maduro con struma ovarii**

inespecífico de duración variable desde cinco meses hasta tres años, acompañado de trastornos digestivos como constipación y distensión, una paciente presentó cuadro doloroso agudo motivo de su internamiento cuando se le diagnosticó tumor ovárico, dos pacientes presentaron trastornos menstruales tipo hipermenorrea, seis pacientes referían masa pélvica. Ningún caso presentó sintomatología de tipo hipertiroidismo que pudiera hacer sospechar el diagnóstico. A la exploración en siete casos se detectó la masa pélvica, a todas se les realizó ultrasonido pélvico-abdominal con reporte de tumor de ovario. De acuerdo al protocolo de manejo de tumor de ovario a todas las

Figura 3**Microfotografía que ilustra teratoma maduro con una zona de struma ovarii**

pacientes se les practicó laparotomía protocolizada con estudio transoperatorio, la localización del tumor en cuatro pacientes fue del lado derecho y cuatro del lado izquierdo, el peso fluctuó entre los 150 g a los 3000 g con un promedio de 726.2 g, el tamaño desde 35 cm hasta 5 cm. (Tabla I). El tipo de cirugía realizada en cuatro casos fue de histerectomía con salpingooforectomía bilateral (HTA + SOB), en la paciente que ya tenía antecedentes de laparotomía de ovario se realizó histerectomía con salpingooforectomía izquierda. En dos pacientes sólo se realizó salpingooforectomía izquierda con cuña del ovario derecho, una por deseo de

embarazo posterior y otra por no aceptar histerectomía si el tumor se informaba benigno en el transoperatorio, el informe fue cistadenoma seroso. A la última paciente se le realizó HTA+SOB más apendicectomía. (Tabla I)

El diagnóstico transoperatorio sólo en cuatro casos informó struma ovarii, los restantes el diagnóstico fue cistadenoma seroso, mucinoso, mixto, o teratoma maduro. El diagnóstico histopatológico definitivo en cuatro casos fue de cistadenoma seroso asociado a struma ovarii, (Figura 1) en uno de éstos se encontraron cambios compatibles con tiroiditis de Hashimoto. (Figura 2).

En dos casos el reporte fue struma puro sin otro tumor. También se informó cistadenoma mucinoso y un cistadenoma papilar asociados a struma ovarii respectivamente. En ningún caso se observaron cambios neoplásicos. (Tabla II)

Los hallazgos histológicos que ayudaron en el diagnóstico final encontrados en todos los casos, macroscópicamente tumor de superficie externa lisa, renitente, al corte se observan loculaciones con tejido café amarillento de aspecto coloide semejando tejido tiroideo, (Figura 3) microscópicamente se observó tejido tiroideo normal, folículos con epitelio simple cuboidal y coloide eosinófilo en su interior. (Figura 4)

A todos los pacientes se les realizaron pruebas de función tiroidea posterior a la cirugía, en ninguna de ellas se presentaron alteraciones en estas cifras.

La evolución de las pacientes fue satisfactoria, sin presentar sintomatología tiroidea.

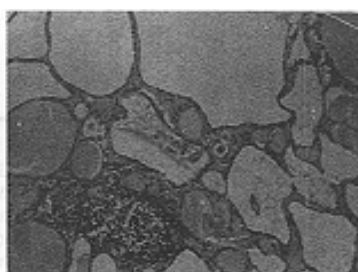
Figura 2**Acercamiento de la zona del struma ovarii****Figura 4****Acercamiento del struma ovarii y tiroiditis de Hashimoto, se observa un nódulo linfóide**

Tabla II

Caso	Dx Transoperatorio	Dx Postoperatorio
1	CS+TM	CS+TM+SO
2	SO	SO
3	CS	CS+SO
4	CM+SO	CS+SO
5	CM	CM+SO
6	CS	CS+SO
7	SO	CP+SO
8	SO	SO

CS	Cistadenoma seroso
SO	Struma ovarii
CM	Cistadenoma mucinoso
TM	Teratoma maduro
CM+SO	Cistadenoma mixto
CP	Cistadenoma papilar

■ COMENTARIO

El struma ovarii es un teratoma monodérmico especializado, caracterizado por la presencia de tejido tiroideo, es difícil realizar el diagnóstico preoperatorio de este tumor ya que la mayoría sólo se manifiesta como una masa pélvica, como cualquier tumor de ovario.^{2,11}

El total de tumores de ovario primarios en nueve años de revisión en nuestro hospital es de 707, de éstos los más frecuentes son los epiteliales benignos 360 (50.91%) y los tumores germinales benignos 171 (24.18%) (Tabla III).

De los tumores germinales el teratoma maduro ocupa el primer lugar con 163 casos (81.5%), el struma ovarii se presentó en ocho casos (4%) (Tabla IV).

Como en los casos presentados en este estudio no se pudo realizar el diagnóstico antes de realizar la cirugía, ya que ninguno de ellos presentó síntomas característicos

de enfermedad tiroidea, a pesar de que en uno se pudo identificar tejido tiroideo compatible con tiroiditis de Hashimoto, en todos se presentó sintomatología común para todos los tumores de ovario como masa pélvica y trastornos digestivos.^{5,10-12}

La mayoría de los casos se presentó entre la 5a y 6a década de la vida, al igual que lo publicado en la literatura.^{2,3,11,12}

En la localización de los tumores, no hubo diferencia cuatro derechos y cuatro izquierdos, teniendo en cuenta que la mayoría de los autores informan la localización izquierda como la más frecuente.²⁹

Como podemos observar en la Tabla I el peso y el tamaño del tumor no ayuda a sospechar el diagnóstico ya que no se encuentra una relación entre estos dos parámetros, además la presentación clínica y los datos por

ultrasonido no son específicos en este tipo de tumores, esto coincide con la mayoría de los reportes en que no existe una característica clínica o de laboratorio específica que ayude con el diagnóstico de struma ovarii.^{2,3,9}

La asociación más frecuente del struma ovarii en el presente estudio es con cistadenoma seroso, a diferencia de lo informado en la literatura en donde la asociación más frecuente es con cistadenoma mucinoso, que en nuestro estudio sólo se presentó en un caso.^{3,10-13}

Dos casos de struma ovarii puro se encontraron en nuestras pacientes a diferencia de otros autores que informan mayor porcentaje de presentación del tumor puro.^{2,3,12}

Es de llamar la atención que en solo la mitad de los casos se pudo diagnosticar struma ovarii en la muestra transoperatoria, en la otra mitad aunque no se conocía el diagnóstico de struma durante el transoperatorio, no se modificó el tratamiento quirúrgico ya que se deben manejar con los criterios quirúrgicos generales de los tumores de ovario, cuando no hay datos de malignidad.^{8,12,13}

Al igual que en otras series, en un caso se observaron cambios histológicos característicos de tiroiditis de Hashimoto, sin embargo la paciente se encontró asintomática desde el punto de vista tiroideo.^{3,8,12}

Tabla III

Tumores de Ovario		
Epiteliales Benignos	360	50.91%
Epiteliales Limitrofos	36	5.09%
Epiteliales Malignos	78	11.11%
Germinales Benignos	171	24.18%
Germinales Malignos	29	4.10%
Estroma y Cordones Sexuales	25	3.53%
Metastásicos al Ovario	8	1.13%
Total	707	100%

Tabla IV

Tumores Germinales		
Teratoma Maduro	163	81.50%
Teratoma Inmaduro	8	4.00%
Disgerminoma	15	7.50%
Struma Ovarii	8	4.00%
Senos Endodérmicos	2	1.00%
Germinal Mixto Maligno	4	2.00%
Total	200	100%

Existen varios informes en que el struma se presenta durante el embarazo, debiendo tratar éste quirúrgicamente cuando esté indicado por la sintomatología, con los criterios que rigen para estas pacientes.¹⁰⁻¹³

Aunque ninguna paciente tenía síntomas o datos clínicos de enfermedad tiroidea antes de la cirugía, a todas ellas se les realizó un examen de función tiroidea y gammagrama tiroideo, al conocer el diagnóstico de struma ovarii, todos estos estudios fueron normales, sin embargo se desconocen los parámetros antes de la cirugía, esto debido a que en ningún caso se sospecho el diagnóstico de struma ovarii.

En nuestro hospital no se realizan pruebas diagnósticas como la detección de Ca 125 y pruebas inmunohistoquímicas, que frecuentemente se informan en la literatura ya que son inespecíficas para los tumores de ovario y se pueden presentar en muchas otras patologías.^{10,11}

En el presente estudio no se encontraron datos de malignidad, los cuales se buscaron en forma intencionada por el patólogo, después de conocer el diagnóstico final, se informa en la literatura que de 5% a 10% de los struma pueden ser malignos aplicando los criterios de carcinoma de tiroides.⁵⁻⁸

■ CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo concuerdan con los publicados por otros autores, en que el diagnóstico de struma ovarii antes del resultado histológico final es difícil, ya que no existe alguna evidencia clínica, de laboratorio o gabinete, que ayude a sospechar el tumor. Por el momento se continuará manejando este tipo de tumor conforme al protocolo general de estudio y tratamiento de los tumores del ovario mientras no se encuentre algún dato que haga sospechar el diagnóstico antes de la cirugía.

Afortunadamente su frecuencia es baja y aún más los casos de malignidad.

■ REFERENCIAS

1. Talerman A. Tumores Germinales del Ovario. En: Kurman RJ editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* 3a. ed. Editorial Verlag; 1987. p 701
2. Rosenblum NG, LiVolisi VA, Edmonds PR, Mikuta JJ: *Malignant Struma Ovarii*. *Gynecol oncol* 1989; 32:224-227.
3. Szyfelbein WM, Young RH, Scully RE: *Cystic Struma Ovarii: A Frequently Unrecognized Tumor*. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:785-788.
4. Ackerman's Surgical Pathology. 7a. Ed., Editor Juan Rosai. Editorial Mosby, 1989: Vol II: p 1144-46.
5. Pardo MFJ, Vazquez JJ: *Malignant Struma Ovarii*. *Cancer* 1983; 51: 337-343.
6. O'Connell MEA, Fisher C, Harner CL: *Malignant Struma Ovarii: presentation and management*. *Br J Radiol* 1990; 63: 360-363.
7. Amnes JE, Östör AG: *A case of malignant Struma Carcinoid*. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 419-423.
8. Willemse PHB, Oosterhuis JW, Aalders JG, Piers DA, et al: *Malignant Struma Ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy and ¹³¹I Administration*. *Cancer* 1987; 60: 178-182.
9. Mantouvalos C, Metallinos C, Gouskos A: *Struma Ovarii with Meigs syndrome*. *Aust N.Z. J. Obstet Gynecol*. 1982; 22: 101-2.
10. Nielsen VT: *A Benign cystic teratoma of the ovary with chronic thyroiditis*. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 148: 1142-44.
11. Leung YC, Hammond JG: *Limitations of Ca 125 in the preoperative evaluation of a pelvic mass: Struma Ovarii and ascites*. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 216-17.
12. Hasleton PS, Kelehan P, Whitaker JS, Burslem RW, y col: *Benign and Malignant Struma Ovarii*. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 180-84.
13. El Mansouri A, Mounen M, El Fares F: *Les Goitres Ovariens: 2 Cas*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1992; 21: 428-30.

Pérdida gestacional recurrente ¿Un problema multifactorial?

■ Dr. Mauricio Raúl Gutiérrez Castañeda*; Dra. Leticia Barajas Ávalos**;
Dr. Mario Mauricio Fernández Romero***; Dr. Martín Nahum Cosme Pérez ****;
Dr. Ignacio Morales Álvarez*****

■ RESUMEN

La pérdida gestacional recurrente (P.G.R.), es un trastorno clínico multifactorial, que resulta en una situación frustrante tanto para las parejas como para el médico. El objetivo fue evaluar a 39 parejas con P.G.R. para establecer la responsabilidad de cada factor y proceder a tratamiento específico, considerando como éxito el conseguir un embarazo con producto viable. El protocolo incluyó historia clínica, histerosalpingografía, ultrasonografía, cariotipo, anticuerpos para TORCH y antifosfolípidos, pruebas endocrinas específicas, cultivos vaginales y biopsia de endometrio. 23% de las pérdidas gestacionales se deben a factor único; 64.2% es multifactorial y 12.8% no tienen factor aparente. Los factores infeccioso, endocrino, anatómico y autoinmunitario fueron los más constantes. Se logró embarazo con producto viable en 82% de los casos. Concluimos que la P.G.R. es un problema de orden multifactorial y que amerita un enfoque diagnóstico terapéutico multidisciplinario.

(Gutiérrez C, M.R. y col: *Pérdida gestacional recurrente ¿Un problema multifactorial?* Ginec. Obst. Mex 1999, 67: 158)

■ SUMMARY

The fetal recurrent loss (P.F.R.), it is a clinical disturbance associated with multiple factors, that it are in a frustrating situation so much for the couples like for the doctor. The objective was to evaluate 39 couples with P.F.R. in order to establish the responsibility of each factor and proceed to treatment I specify, considering as success the get a pregnancy with viable product. The protocol included clinical history, histerosalpingography, ultrasound, analysis cromosomal, antibodies for TORCH and antiphospholipids, test endocrine specifics, genitals cultivation and biopsy of endometrial. 23% it of the fetal losses is due to only factor; 64.2% it is due to multiple factors and 12.8% they don't have apparent factor. The infectious factors, endocrine, anatomical and autoimmunity was the more constants. Pregnancy with viable

product in the 82% was achieved of the cases. We concluded that the P.F.R. it is a problem that is due to multiple factors and that it require a diagnosis-therapeutic integral focus.

(Gutiérrez C, M.R. y col: *Fetal recurrent loss. A multifactorial problem?* Ginec. Obst. Mex. 1999; 67: 158)

Pérdida gestacional recurrente, aborto habitual, aborto espontáneo recurrente y pérdida gestacional repetitiva, son denominaciones que se usan como sinónimos para establecer un trastorno clínico específico y conlleva el fracaso de la reproducción. Sin embargo parece lo más adecuado nombrar a esta entidad como pérdida gestacional recurrente (P.G.R.), para evitar los estigmas producidos por "aborto" y "habitual".^{1,2}

¿Que constituye una pérdida gestacional recurrente?, clásicamente la definición de PGR ha incluido la aparición de tres o más pérdidas gestacionales, sin embargo las definiciones en las publicaciones son variables, no hay

* Jefe de perinatología, Prof. Tit. de Postgrado

** Ginecoobstetra clín. Infertilidad

*** Jefe de Obstetricia. Prof. Adjunto Postgrado

**** R IV año Jefe de Residentes del Serv. de G. O.

***** R III año Subjefe de Residentes Serv. de G. O.

estandarización en los estudios de PGR. Algunos adoptan la definición estricta de tres o más pérdidas consecutivas, otros incluyen nacidos vivos entre uno y otro evento y algunos otros recomiendan incluir a la pareja con dos o más pérdidas, criterio que compartimos y a partir del cual se realiza el presente trabajo.³

Para su estudio consideramos a la PGR como una falla en la evolución normal de la gestación y que para su estudio se divide en temprana, intermedia, tardía y neonatal temprana.^{3,4}

En el proceso de la reproducción humana existen múltiples procesos que pueden interferir negativamente en ella, condicionando la entidad de PGR; estableciendo entonces la necesidad de conocer la responsabilidad de los diversos factores involucrados, ya sea en forma única o múltiple, debiendo valorar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en este grupo de pacientes para poder disminuir el tiempo de estudio, el gasto innecesario de recursos, así como el abandono por parte de los pacientes.⁵

La pérdida gestacional recurrente constituye un suceso molesto para las parejas que esperan respuestas y soluciones y que se constituye en un problema complejo para el médico tratante ya que existen recomendaciones cambiantes y conflictivas, para convertirse finalmente en una situación frustrante tanto para las parejas como para el médico.²

La magnitud de las pérdidas fetales en la especie humana es considerable, se acerca a las tres cuartas partes de los óvulos fecundados y al 15% de los embarazos clínicamente reco-

nocidos por tanto en el fracaso de la reproducción humana, han de intervenir no solo el azar, sino también algunos componentes específicos.^{6,7} Sin embargo durante años sólo ha podido descubrirse la causa de las pérdidas repetidas del embarazo en una minoría de las parejas, pero con avances recientes en los eventos fisiopatológicos que condicionan la PGR, han mejorado los protocolos de estudio y tratamiento, sin dejar de ser caros y controvertidos, que con mucha frecuencia se basan en hipótesis innovadoras y resultados anecdóticos, mas bien que una ciencia sólida y resultados de estudios bien definidos.^{8,9,10}

Las pérdidas gestacionales hasta ahora inexplicables, hoy día pueden aclararse por multiplicidad de factores que actúan en forma aislada o asociados y que en la medida que sean corregidos o tratados nos permitirá disminuir la pérdida fetal y perinatal, además de actualizar nuestros conocimientos respecto a la PGR.¹¹

El peligro de que una mujer no tratada que tiene abortos espontáneos siga sufriendo pérdidas fetales varía de 40 a 70%, el estudio específico y tratamiento adecuado en este tipo de pacientes aumentará nuestra cifra de embarazos viables entre 70 y 90%.⁵

Conforme al concepto de Glass y Golbus en 1978 y Gerhard en 1981, en el que establecieron la gran diversidad de factores involucrados, la gravedad de éstos y el momento del desarrollo que influían, se creó la entidad de pérdida gestacional recurrente, para así crear un concepto integral de estudio de parejas con este problema y tratar de disminuir las pérdidas inexplicables y mejorar nuestra posibilidad de éxito, que

se vería representada por la obtención de un embarazo con producto viable.¹²

De manera pragmática los médicos deben saber cuando iniciar el estudio de parejas con PGR, que aunque como se ha visto no hay una guía concisa, creemos que es de utilidad el abordaje diagnóstico a partir de los diversos factores involucrados, individualizando el protocolo de estudio y/o tratamiento y considerándolo un problema multidisciplinario.¹

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se captaron a través de la consulta externa del Hospital General "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez" del I.S.S.S.T.E. a 39 parejas con diagnóstico de pérdida gestacional recurrente, a las que se hubiera confirmado por clínica, ultrasonido, determinaciones hormonales o estudio histopatológico las pérdidas gestacionales. Se incluyeron a mujeres entre los 20 y 45 años, sin embarazo y que no hubieran iniciado ningún protocolo de estudio y/o tratamiento en alguna otra institución. Se le solicitó su consentimiento para iniciar a realizar los estudios.

Se eliminaron a aquellas parejas que no realizaran protocolo en forma completa, y se excluyeron a aquellas que a pesar de iniciar el estudio ya no deseaban una nueva gestación.

El estudio comprendió de marzo de 1995 a marzo de 1997, el protocolo incluyó:

- Historia clínica intencionada, se incluyó prueba del dilatador de Hegar.
- Histerosalpingografía.
- Ultrasonografía endovaginal.
- Cariotipo a la pareja.
- Inmunoglobulina G y M para TORCH.

- f. Anticuerpos anticoagulante lúpico y anticardiolipinas.
- g. Progesterona, prolactina, hormona folículoestimulante y luteinizante, perfil tiroideo.
- h. Glucemias, curva de tolerancia a la glucosa y hemoglobina glucosilada.
- i. Cultivos vaginales con búsqueda intencionada de Chlamydia y Micoplasma.
- j. Biopsia de endometrio.

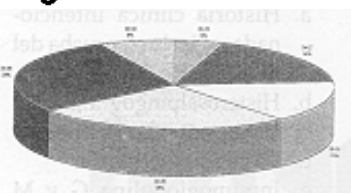
Una vez identificado el factor se procedió a tratamiento específico:

- a. Factor genético
Consejo genético.
Antimicrobianos / seguimiento
IgG e IgM. específicos y cultivos
de control
Agonistas GnRh (acetato de
goserelina)
Miotoplastia, miomectomía o
cerclaje de acuerdo al caso.
Antitiroideos/ levotiroxina
Progesterona IM/VO/VV.
Agonistas dopaminérgicos.
Dieta e insulina
- b. Factor infeccioso
Ácido acetilsalicílico/
prednisona.
Disminución de actividad física.
Asesoría genética.
Eliminar tóxicos.
- c. F. Anatómico
Neonatalogía o de habitación
conjunta de acuerdo a las
condiciones del neonato.
- d. Factor endocrino
Los resultados se analizaron
bajo datos porcentuales y esti-
mación de promedios aritméticos,
tratando de demostrar la predo-
minancia de algún factor y la efica-
cia de su corrección, procediendo
- e. Factor autoinmune
- f. Factores ambientales

Una vez embarazada la pa-
ciente, el control prenatal se llevó
a cabo por el servicio de Perina-
tología, llevando la vigilancia de
acuerdo a la necesidad en parti-
cular hasta la resolución del
embarazo, la vía de dicha reso-
lución, fue de acuerdo a las
condiciones obstétricas existentes
y no considerando el diagnóstico
de pérdida gestacional recurrente
como tributario directo de cesárea.

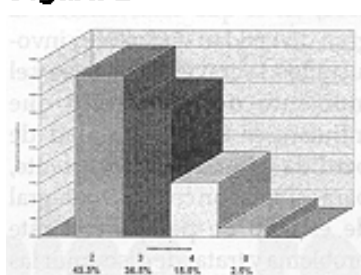
El manejo del recién nacido
estuvo a cargo del servicio de

Figura 1



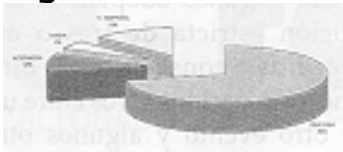
Edad de presentación

Figura 2



Números de pérdidas gestacionales
por pacientes

Figura 3



Etapa de presentación de la pérdida
gestacional

entonces a esquematizar en gráficas
de pastel, de barras, etc.

■ RESULTADOS

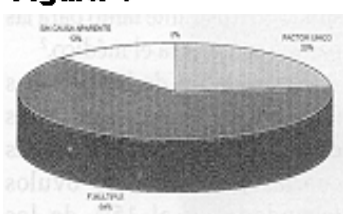
La edad de presentación promedio
fue de 32.6 años, el grupo de edad
más afectado fue el comprendido
entre los 36 y 39 años en 28%,
seguido de 26% de los 32 a los 35
años; de los 24 a los 27 18%, de 28 a
31 15%, de 40 a 43 8% y por último
de 20 a 23 años 5%. (figura 1).

En lo que respecta al número
de pérdidas gestacionales, encon-
tramos dos pérdidas en 45.5%, tres
pérdidas en el 36.5%, cuatro
pérdidas en 25.5% y con cinco
pérdidas gestacionales se encon-
traron 2.5%. (figura 2).

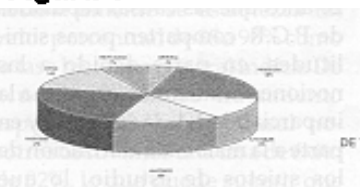
La etapa de presentación de la
pérdida gestacional en el 72% fue
temprana, intermedia en 10%,
tardía en 5% y de forma neonatal
temprana en 13% (por prematuraz
extrema). (figura 3).

Como factor desencadenante
se encontró factor único en 23% de
las parejas, fue multifactorial en

Figura 4



Causa de la pérdida fetal

Figura 5**Factores de pérdida gestacional**

64% y no hubo causa aparente en 13% de la población estudiada. (figura 4).

El porcentaje de los factores involucrados en la pérdida gestacional fue de la siguiente manera; el factor infeccioso y endocrino fueron los más frecuentes, representados con 38.4% cada uno; seguido en 28.2% del factor anatómico, el factor autoinmunitario en 23% y finalmente factor genético en 7.6% de los casos. Como otros factores (actividad física, tóxicos, edad, etc.), encontramos 25.5% de los casos; sin factor aparente o como factor inexplicable se representa 12.8% de los casos. (figura 5).

Dentro del factor infeccioso, que estuvo presente en 18 de las 39 pacientes, las causas más frecuentes estuvieron representadas por citomegalovirus en 17.4%, toxoplasma en 10.2% y Herpes virus en 7.6% de los casos.

Dentro del factor endocrino, que en total fueron 15 de las 39 pacientes, la diabetes mellitus estuvo presente en 15.2% de los casos, las tiroidopatías con un porcentaje similar de 15.2% y por último la disfunción de fase lútea en 7.6% de los casos.

En relación a factor anatómico la incompetencia istmico-cervical se presentó en 20.5% de las mujeres estudiadas y los defectos con-

Figura 6**Éxito por embarazo**

génitos uterinos y la miomatosis se evidenció en 5.1% de los casos.

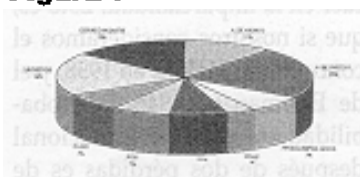
Respecto al éxito obtenido por embarazo se presentó de la siguiente forma: de los 39 pacientes, 34 se embarazaron, de los cuales 28 fueron embarazos a término con producto viable (72%), y seis fueron de pretérmino, cuatro productos vivos (10%), y dos muertes neonatales por prematuridad extrema (5%), lo que representa 82% de productos viables y 5% en que se presentó la recurrencia de la pérdida gestacional. Sin embarazo se encuentra 13%, dos de estas pacientes (5%), presentan factor genético positivo, por lo cual no permitiremos el embarazo hasta que el consejo genético lo determine, y las otras tres (8%), están en espera de cumplir el período intergenésico óptimo. (figura 6).

La vía de resolución del embarazo fue conforme a las condiciones obstétricas prevalentes, sin considerar a la pérdida gestacional recurrente como un condicionante directo de cesárea. El 76% se resolvió por vía abdominal y 24% por eutocia. Las indicaciones más frecuentes de cesárea fueron baja reserva feto-placentaria, parto disfuncional, desproporción cefalopélvica, inserción anómala de la placenta, cesárea iterativa y malposiciones fetales.

Por último las complicaciones maternas encontradas en el grupo de pacientes fue el siguiente: amenaza de parto pretérmino en 23%, urosepsis en 19%, cervicovaginitis en 15%, amenaza de aborto en 11%; oligoamnios, RCIU, RPM y preeclampsia grave con 7% cada una; el síndrome de HELLP se presentó con 4%. (figura 7).

■ COMENTARIO

Para iniciar la discusión de esta entidad tan compleja, primero estableceremos, que como se puede mostrar al final del trabajo, no existe un criterio diagnóstico bien establecido de pérdidas fetales, o bien que el concepto debería ser utilizado desde que se presentan dos pérdidas gestacionales. La complejidad aumenta si consideramos que no existe, una clasificación especial para parejas con P.G.R. pues no se establece lo que es primario o secundario, consecutiva o intercalada con hijos vivos, y para concluir el desconcierto ni siquiera existe un límite de tiempo, pues a pesar de manejarse como pérdida gestacional lo ocurrido en el primer trimestre, muchos autores han considerado toda la primer mitad de la gestación, incluso para las repercusiones que tiene en un embarazo futuro las pérdidas después de la semana 20, se incluyen pérdidas de la segunda mitad del embarazo y aquellas que

Figura 7**Complicaciones maternas**

se presentan en la etapa neonatal temprana por prematuridad. Concepto que nosotros compartimos y que por ello el trabajo incluye desde pérdida fetal temprana hasta la etapa neonatal.^{4,13} Terminaremos esta parte de la discusión estableciendo nuestro desacuerdo con los autores que postulan iniciar un protocolo de "valoración mínima" por tranquilidad de la pareja en aquellos casos con antecedentes de dos pérdidas fetales, nosotros consideramos que deben ser estudiados en forma individualizada y exhaustiva, ya que a menudo la diferencia la establece el balance entre lo económico y lo emocional.¹

Encontramos una mayor incidencia de P.G.R. en mujeres mayores de 30 años, lo cual representa dos aspectos interesantes: primero porque la acumulación de antecedentes obstétricos adversos requieren tiempo y esto hace que la edad en que las parejas buscan ayuda sea aproximadamente en la cuarta década de la vida; y en segundo lugar la misma edad condicionará mayor número de pérdidas gestacionales, aun en parejas con cariotipo normal.

Nuestro mayor número de pacientes se ubicaron entre dos y tres pérdidas gestacionales por pareja y esto es debido a las características del trabajo, ya que la intensidad, y de acuerdo con el concepto actual, el realizar un protocolo de estudio para evitar pérdidas futuras, a partir de un cálculo de probabilidad pero sin caer en la imparcialidad. Esto es, que si nosotros consideramos el concepto de Malpas en 1938, y el de Eastman en 1946, la probabilidad de pérdida gestacional después de dos pérdidas es de entre 75 y 83%, estudio que fue

realizado sin los estándares epidemiológicos y retocados con la tendencia del observador, ya que Poland y col. en 1977 en un estudio con mejores criterios de inclusión, establecieron que el riesgo de pérdida subsecuente después de dos abortos sólo era de entre 30 y 50%.

Respecto a la etapa de aparición, el estudio reveló que el mayor número de pérdidas gestacionales se presentan en forma temprana. Este resultado apoya la teoría de que la pérdida gestacional es la complicación más frecuente del embarazo humano y que ocurre al menos en 75% de las parejas que lo intentan.⁶

La parte central de nuestra discusión lo establece el motivo que dio origen a este estudio, que es el de determinar si la P.G.R. es un problema multifactorial; de acuerdo a nuestro resultado se establece que estamos ante un trastorno multifactorial que afecta aproximadamente de 1 a 5% de las parejas, sin embargo no se ha establecido con claridad el modo en que dichas causas condicionan la pérdida gestacional, excepción hecha de causas bien conocidas como las genéticas o cromosómicas, anatómicas, autoinmunitarias y algunas enfermedades tiroideas, que revelan una sólida asociación de causa-efecto.

Desde el punto de vista histórico tenemos algunas graves deficiencias; primero muchas causas propuestas de P.G.R. se identificaron por primera vez en forma tortuosa, ya que primero se agrupaban parejas con P.G.R. y luego se hacían intentos por encontrar circunstancias comunes entre dichas parejas que pudieran explicar las pérdidas gestacionales. En segundo lugar las

gráficas realizadas en los últimos 20 años que las causas reputadas de P.G.R. comparten pocas similitudes, en parte debido a las nociones cambiantes, en parte a la imparcialidad de la selección y en parte a la mala estandarización de los sujetos de estudio, lo que resulta en reportes falseados y no útiles como guía de investigaciones futuras, de ahí la urgencia por encontrar las causas de pérdida gestacional. Por señalar un error sistemático sobre pérdida gestacional subsecuente, sólo señalaremos la frecuente omisión de edad materna en dichos estudios. Finalmente queremos enfatizar que mediante un diseño adecuado del estudio en el que se disminuya al mínimo el error consistente de la imparcialidad, podremos establecer la solidez de las relaciones propuestas de causa-efecto, pudiendo entonces obtener conclusiones actuales, verídicas y pertinentes.^{3,5,11,16,17}

El progreso continuará, conforme mejoren los estándares epidemiológicos; las nuevas causas de P.G.R. están en valoración constante para disminuir el número de causas de pérdida recurrente sin explicación.^{3,5,11,16,17}

Las nociones respecto a la casualidad bien comprobadas, arriba comentadas, que incluyen factores anatómicos, autoinmunitario y endocrino apoyan los hallazgos de nuestro estudio, en el que además agregaremos en un gran porcentaje el factor infeccioso.

Se sabe que la probabilidad de un parto exitoso de un niño sano es de aproximadamente 50%, inclusive después de tres pérdidas gestacionales, sin tratamiento específico; cualquier ventaja atribuible a un tratamiento propuesto debe contribuir a la ele-

vación de esta tasa, sin que necesariamente se establezca un valor porcentual de 85 a 90% como la tasa histórica general indica. De acuerdo a nuestro tratamiento específico por factor causal nosotros obtuvimos una tasa de éxito de 82%, lo que puede sugerir que el abordaje diagnóstico terapéutico multidisciplinario es adecuado, sin embargo no podemos establecer condiciones definitivas, ya que aún es un número pequeño de pacientes.

Dadas las muchas incertidumbres mencionadas en este estudio ¿cuál sería un enfoque

racional de investigación en parejas con P.G.R.? señalaremos cuatro prioridades útiles para decidir como y cuando iniciar el estudio con P.G.R.: a) recuérdese la solidez de la relación de las diversas causas de P.G.R.; b) a mayor edad de la mujer mayor el riesgo de pérdida, inclusive con estudio cromosómico normal. c) el resultado final del embarazo previo, tiene relación con el riesgo futuro de pérdida gestacional, el peor cuadro ocurre cuando todos los embarazos anteriores han concluido en pérdida gestacional, d) a mayor edad gestacional en

que ocurre la pérdida, mayor la probabilidad de otra pérdida gestacional.

Finalmente, debe considerarse indispensable una actitud amable y paciente del médico encargado de atender a parejas con adecuada vía de comunicación. Esto permitiría una valoración en forma individualizada que elimine la angustia y desesperación de la pareja, y la tentación de parte del ginecoobstetra de iniciar tratamiento empírico. Recordemos el concepto básico de "primum non nocere".^{8,11,18-20}

REFERENCIAS

1. Hatasaka H, Harry MD. Pérdida gestacional recurrente. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 3: 573-81.
2. Scott R, James MD. Aborto recurrente. Prefacio *Clin Obstet Gynecol* 1994; 3: 571.
3. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26: 23-7.
4. Harger JH, Archer DF, et al. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 574-581.
5. Stirrat GM. Recurrent miscarriage I. Definition and epidemiology. *Lancet* 1990; 336: 673-5.
6. Miller JF, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Grudzinskas JG. Fetal loss after implantation: a prospective study. *Lancet* 1980; 2: 554.
7. Poland BJ, Miller JR, Harris M, Livingston I. Spontaneous Abortion, A study of 1961 women and their conceptuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; (suppl): 102.
8. Harger JH, Archer DF, et al. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 574.
9. Wilcox AJ, Weinber CR, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189-94.
10. Fraser EV, Grimes DA, Shultz KF. Immunization for recurrent spontaneous abortion. A review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 854-9.
11. Coulam CB, MD. Unexplained recurrent pregnancy loss. Epilogue *clin Obstet Gynecol N A*. 1986; 29: 999-1004.
12. Glass RH, Golbus MS. Habitual abortion. *Fertil Steril* 1978; 29: 257-65.
13. Strobino B, Fox H, Kline J, Stein Z, Susser M, Warburton D. Characteristics of women with recurrent spontaneous abortion and women with favorable reproductive histories. *Am J Public Health* 1986; 76: 986-91.
14. Creasy KR, Resnik R. *Medicina Materno fetal principios y practica*: (Ab. Habitual L; Glass HR, Golbus SM) Buenos Aires, Argentina. Ed. Panamericana 1987.
15. Malpas PA. Study of abortion sequences. *Br J Obstet Gynecol* 1938; 45: 392.
16. Wheeler JM. Epidemiologic Aspects of recurrent pregnancy loss. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1991; 2: 9-17.
17. Tho PT, Byrd JR, Mc Donough PG. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril*. 1979; 32: 389-95.
18. Quenby DM. Predicting recurring miscarriage. What is important? *Obstet Gynecol* 1993; 82: 132-8.
19. David H, Tom MD, Lasone M, et al. Spontaneous abortion and subsequent adverse birth outcome. *Am J Obstet Gyn* 1992; 166: 111-6.
20. Rosemarie B, Habin PhD, Ronald H, Goroy MD, Howard Z. Infertility and Early pregnancy loss. *Am J Obstet Gyn* 1995; 172: 1510-7.

Histerectomía laparoscópica asistida vaginalmente (HLAV) contra histerectomía abdominal (HTA). Experiencia inicial.

■ Dr. Eduardo Gayón-Vera*; Dr. Luis A. Simon-Pereira**

■ RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, que incluyó a 22 pacientes que fueron sometidas a histerectomía por diversas patologías uterinas benignas, en el periodo comprendido del 1 de marzo de 1995 al 31 de agosto de 1996, en un medio privado de la Ciudad de México. Se dividió a las pacientes en dos grupos: I) Pacientes sometidas a histerectomía total abdominal (HTA), 10 pacientes y II) Pacientes sometidas a histerectomía laparoscópica asistida vaginalmente (HLAV), 12 pacientes. El criterio de inclusión dependió del peso de las pacientes: aquellas con un sobrepeso mayor a 20% fueron incluidas en el grupo I y las que tenían un sobrepeso menor a 20%, se incluyeron en el grupo II. Los dos grupos fueron comparables en cuanto a su edad, antecedentes gestacionales y cirugías abdominales previas. En dos pacientes del grupo II hubo la necesidad de convertir el procedimiento a laparotomía (índice de conversión de 8.3%). Las 10 pacientes en las que se completó la HLAV, tuvieron un retorno a sus actividades habituales en un tiempo menor (2.4 semanas) que las sometidas a HTA (4.3 semanas) y las HLAV convertidas a

laparotomía (3.5 semanas). En el grupo I, tres pacientes presentaron complicaciones leves (hemoglobina postoperatoria menor a 10 g/dl - en dos casos - y síndrome febril por atelectasia pulmonar - en un caso-) que se resolvieron con manejo convencional. El tiempo quirúrgico promedio fue similar entre los grupos I y II (159 y 152 minutos respectivamente) y mayor en las HLAV convertidas a laparotomía (240 minutos). El costo hospitalario promedio fue similar para los grupos I y II (18.6 miles de pesos) y significativamente mayor en las HLAV convertidas (23.8 miles de pesos). La estancia hospitalaria fue similar en todos los casos (3.6 y 3.5 días para los grupos I, II y las HLAV convertidas, respectivamente). Las pacientes sometidas a HLAV electivamente permanecieron hospitalizadas tres días, aunque siendo evidente su mejoría pudieron haberse egresado 24 horas después de la cirugía.

(Gayón V. E., y col. Histerectomía laparoscópica asistida vaginalmente (HLAV) contra histerectomía abdominal (HTA). Experiencia inicial. Ginec Obst Mex 1999; 67: 164)

■ SUMMARY

A longitudinal prospective study was performed including 22 patients that were submitted to hysterectomy, for diverse benign uterine pathologies, between march 1st. 1995 and until august 31st. 1996, in private practice at México City. The patients were divided into two groups: I) Patients submitted to total abdominal hysterectomy (TAH), 10 patients, and II) Patients submitted to vaginally assisted laparoscopical hysterectomy (VALH), 12 patients. The inclusion criteria for each group depended on the patient's weight: those with an overweight of more than 20% were included in group I, and those with an overweight of less than 20% were included in group II. All the patients were comparable in age, gestational history and surgical abdominal history. In our experience the those submitted to TAH (4.2 weeks) or those submitted to VALH converted into laparotomy (3.5 weeks). In group I three patients presented minor complications (postoperative hemoglobin of less than 10 g/dl - two cases - and febrile morbidity secondary to minor lung atelectasis - one case -) that were solved with conventional measures. The mean surgical time was similar

* Médico Adscrito al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Dr. Manuel Gea González. S.S.A. Méx. D.F.

** Coordinador del Programa de Asistencia a la Adolescente del Instituto Nacional de Perinatología, Méx. D.F.

between groups I and II (159 and 152 minutes respectively) and longer in the VALH converted into laparotomy (240 minutes). The mean hospital cost was similar for groups I and II (18.6 thousand pesos). The hospital stay was similar in all cases (3.6, 3 and 3.5 days for groups I, II and the VALH converted cases, respectively). Those patients submitted to VALH electively stayed in the hospital for three day, even though their post-surgical progress was evident, so they could have been discharged of the hospital 24 hours after the surgery.

(Gayón V. E., y col. Laparoscopic hysterectomy vaginally assisted (HLAV) against abdominal hysterectomy (HTA). Initial experience. *Ginec Obst Mex* 1999; 67: 164)

La histerectomía laparoscópica fue descrita por primera vez por Reich y De Carpio en 1989. Entre mayo de 1990 y marzo de 1991, Liu informó los primeros 103 casos de histerectomías laparoscópicas, utilizando el electrocoagulador bipolar de Kieppinger para la hemostasia de las estructuras vasculares. Tanto la pérdida sanguínea como la estancia hospitalaria promedio fueron mínimas (95 ml y 1.14 días, respectivamente) y el tiempo quirúrgico promedio fue de 125 minutos. En esta serie, la técnica endoscópica brindó casi las mismas ventajas terapéuticas que la histerectomía abdominal, pero con menor morbilidad, pérdida sanguínea, molestias postoperatorias y dolor, además de un periodo de hospitalización más corto.^{1,2}

A partir de entonces han surgido gran cantidad de controversias, las cuales van desde la definición y clasificación, hasta la utilidad del procedimiento, evaluada con base en el tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria, retorno a las actividades habituales, costo, etc.

A pesar de las controversias, parece existir acuerdo en el sentido de que la principal ventaja de las técnicas endoscópicas, consiste en convertir una HTA en una histerectomía transvaginal; esto con el fin de disminuir al máximo el traumatismo a la pared abdominal. A través de una incisión abdominal se producen lesiones amplias sobre la piel, tejido celular subcutáneo, fascia y músculos, y que son las principales responsables de las molestias postoperatorias, así como de que la recuperación y reintegración a las actividades productivas se vean prolongadas.²

En la literatura existe evidencia de que la cirugía laparoscópica tiene las ventajas de una recuperación más corta, menor morbilidad trans y postoperatoria, menor pérdida sanguínea, así como la posibilidad de explorar detalladamente los órganos pélvicos. Recientemente se ha sugerido que al reducir la estancia hospitalaria existe la posibilidad de realizar este procedimiento en unidades de cirugía ambulatoria.^{3,7}

En 1993, Munro y Parker⁸ proponen una clasificación que no ha tenido apoyo por parte de la comunidad médica debido a la complejidad que presentaba, de ahí que Nezhat sugiera una clasificación simplificada que considera: a) Histerectomía Laparoscópica, aquella en la que se realiza la excisión completa del

útero por vía endoscópica, b) Histerectomía Vaginal Asistida Laparoscópicamente (HVAL), si la ligadura de los vasos uterinos se realiza por vía vaginal, o c) Histerectomía Laparoscópica Asistida Vaginalmente (HLAV) si la oclusión de estas estructuras es por vía laparoscópica y la extracción de útero se hace a través de una colpotomía.⁹

El adoptar una terminología uniforme y simplificada es importante con el fin de contar con una clara identificación de los procedimientos informados en la literatura y evaluar su utilidad comparativamente con las técnicas convencionales.

Los autores del presente estudio diseñamos un protocolo prospectivo, longitudinal, con el fin de evaluar la utilidad de la HLAV contra la HTA, en un medio privado de la Ciudad de México.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron un total de 22 pacientes que acudieron a un servicio privado de la Ciudad de México, en el periodo comprendido del 1 de marzo de 1995 al 31 de agosto de 1996, y que requirieron la realización de histerectomía (con o sin salpingooforectomía bilateral), para la resolución de diversas patologías uterinas benignas.

Las pacientes fueron incluidas en dos grupos, dependiendo del tipo de cirugía realizada:

Grupo I: Pacientes sometidas a HTA.

Grupo II: Pacientes sometidas a HLAV

Sin importar los antecedentes ginecológicos, quirúrgicos, ni el tamaño uterino, el criterio de inclusión para los Grupos I y II dependió del grado de obesidad

de cada paciente. Aquéllas con un sobrepeso mayor a 20%, según las tablas de peso ideal de Halpem,¹⁰ fueron incluidas en el grupo I y sometidas a una HTA; las que presentaban un sobrepeso menor a 20%, o incluso un peso menor a su peso ideal, fueron incluidas en el Grupo II y sometidas a una HLAV. Esto debido a la dificultad técnica y mayores riesgos que plantea el realizar una cirugía endoscópica en pacientes con obesidad importante.

Todas las pacientes fueron sometidas a estudios preoperatorios de laboratorio y gabinete así como ultrasonido pélvico por vía vaginal, citología cérvico-vaginal y biopsia de endometrio.

En las pacientes del Grupo I se realizó la técnica histerectomía clásica de Richardson,^{11,12} siendo cinco de ellas sometidas a salpingooforectomía bilateral concomitante.

En las pacientes del Grupo II se realizó la técnica de histerectomía laparoscópica asistida vaginalmente,⁹ y en dos de ellas se realizó además una salpingooforectomía bilateral.

El equipo de laparoscopia utilizado fue el siguiente:

Laparoscopio de 10 mm marca Storz, con ángulo de visión de 0 grados, fuente de luz de xenón Baxter de 150 wats, laparoinflador automático Storz, microcámara de video Stryker de 3 chips, monitor de video en color Sony de 23 pulgadas, videograbadora Sony formato VHS, hidrodiseccionador de Nezhat-Dorsey de American Surgical Instruments, electrocoagulador bipolar Valleylab, dos trócares Ethicon de 10 mm de diámetro y uno de 5 mm de diámetro, e instrumental laparoscópico tipo Vancaille.

Todas las pacientes fueron hospitalizadas dos horas antes de la cirugía, y en todas ellas se utilizaron antibióticos profilácticos de amplio espectro del tipo de la Ofloxacina (400 mg cada 12 horas), desde una hora antes del procedimiento y hasta completar tres dosis. La analgesia postoperatoria fue con Clonixinato de Lisina, 250 mg cada seis horas.

Se analizaron los siguientes datos de cada paciente: edad, antecedentes ginecológicos (gestaciones, partos, abortos, cesáreas, ectópicos), cirugías abdominales previas, tiempo quirúrgico, peso uterino, estancia hospitalaria, retorno a las actividades habituales, complicaciones y costo hospitalario.

■ RESULTADOS

Se analizaron los resultados de 22 pacientes sometidas a histerectomía, por diversas patologías el periodo comprendido del 1 de marzo de 1995 al 31 de agosto de 1996.

El Grupo I estuvo conformado por 10 pacientes cuyo promedio de edad fue de 41.2 años (rango 35 a 47), con un sobrepeso promedio de 49%, y con el antecedente de un promedio de dos cirugías abdominales previas (rango 1 a 6).

En cuanto a sus antecedentes obstétricos tenían un promedio de: 3.6 gestaciones (rango: 1 a 6), 1.6 partos (rango: 1 a 5), 0.6 abortos (rango: 0 a 3), 1.3 cesáreas y de 0. embarazos ectópicos (rango: 0 a 1).

La indicación de la histerectomía fue la presencia de miomatosis en tres casos, y adenomiosis en siete.

El Grupo II incluyó inicialmente a 12 pacientes, sin embargo, en dos casos hubo la necesidad de convertir el procedimiento a laparotomía debido a la presencia de sangrado en capas, de importante magnitud, a nivel del fondo de saco posterior, en las zonas de despegamiento de adherencias útero-colónicas firmes. Se tomó esta decisión debido a la imposibilidad de realizar una adecuada hemostasia con el uso de la energía eléctrica bipolar, y con el fin de evitar una lesión inadvertida a los órganos y estructuras vecinas.

Estas pacientes presentaban un sobrepeso de 5 y 17 %, sus edades eran de 35 y 61 años, y una de ellas tenía el antecedente de una cirugía abdominal previa. Sus antecedentes obstétricos eran un promedio de tres gestaciones (rango dos a cuatro) y 2.5 partos (rango dos a tres). Una de ellas había tenido un

Tabla I

Resultados

Parámetro	HTA promedio (rango)	HLAV promedio (rango)	HLAV convertida promedio (rango)
Número	10	10	2
Sobrepeso %	49 (25 a 112)	4.6 (-5 a 15)	11 (5 a 17)
Edad (años)	41.2 (35 a 47)	36.5 (26 a 50)	48 (35 a 61)
Gestaciones	3.6 (1 a 6)	3.2 (1 a 6)	3 (2 a 4)
Partos	1.6 (1 a 5)	2.3 (0 a 5)	2.5 (2 a 3)
Abortos	0.6 (0 a 3)	0.6 (0 a 4)	0.5 (0 a 1)
Cesáreas	1.3 (0 a 4)	0.4 (0 a 2)	0
Ectópicos	0.1 (0 a 1)	0.8 (0 a 2)	0
QX. Previas	2 (1 a 6)	0.6 (0 a 2)	0.5 (0 a 1)

aborto y a ninguna se le había realizado alguna cesárea ni habían tenido embarazo ectópico. La indicación de la histerectomía fue la presencia de miomatosis uterina sintomática, en ambos casos.

Las 10 pacientes en quienes se completó una HLAV presentaban en promedio: 36.5 años de edad (rango: 26 a 50), un sobrepeso de 4.6 % (rango: -5 a 15), y 0.6 cirugías abdominales previas (rango: 0 a 2).

Acerca de sus antecedentes obstétricos tenían un promedio de 3.2 gestaciones (rango: 1 a 6), 2.3 partos (rango: 0 a 5), 0.6 abortos (rango: 0 a 4), 0.4 cesáreas (rango: 0 a 2) y 0.8 embarazos ectópicos (rango: 0 a 2).

La indicación de la histerectomía fue la presencia de miomatosis en cinco casos, adenomiosis en tres, y displasia cervical con paridad satisfecha en dos. (Tabla I).

En el Grupo I el tiempo quirúrgico promedio fue de 159 minutos (rango: 120 a 180), el peso uterino fue de 144 g. (rango: 90 a 230), la estancia hospitalaria de 3.6 días (rango: 3 a 4) y el retorno a sus actividades habituales fue en un promedio de 4.2 semanas (rango: 4 a 6). Tres de ellas presentaron complicaciones leves: dos requirieron la transfusión de un paquete globular por presentar niveles de hemoglobina post operatoria menor a 10 g/dl con signos de descompensación hemodinámica y una presentó una atelectasia pulmonar que se resolvió en forma completa mediante fisioterapia. El costo hospitalario promedio fue de 18.6 miles (rango: 16.2 a 21 miles).

En el Grupo II, los resultados promedio obtenidos fueron: tiempo quirúrgico 152 minutos (rango: 130 a 180), peso uterino

137 gramos (rango: 95 a 197), estancia hospitalaria de tres días en todas ellas (en forma electiva), retorno a las actividades habituales en 2.4 semanas (rango: 2 a 3) y en ningún caso se presentaron complicaciones. El costo hospitalario promedio fue de 18.6 miles de pesos (rango: 17.1 a 20).

En las pacientes del Grupo II convertidas a laparotomía los resultados promedio fueron: tiempo quirúrgico de 240 minutos (rango: 210 y 270), peso uterino de 177 gramos (rango: 104 y 250), estancia hospitalaria de 3.5 días (rango: 3 y 4), retorno a las actividades habituales en 3.5 semanas (rango: 3 a 4) y costo de 23.8 miles de pesos (rango: 23 y 23.9). (Tabla II).

■ CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, las pacientes sometidas a HLAV regresaron a sus actividades habituales en menos tiempo que las sometidas a HTA. Hay que considerar que la mayoría de nuestras pacientes son empleadas y que recibieron un periodo de incapacidad de 14 días mínimo, con lo cual la reintegración a sus actividades habituales se vio prolongada. Rosen y col.¹⁵ informan que en Australia el regreso a las actividades habituales después de una histerectomía laparoscópica rutinariamente es en

seis semanas, debido a que este es el periodo de incapacidad que se da en ese país para cualquier tipo de histerectomía. Sin embargo, es evidente que las pacientes sometidas a HLAV refieren sentirse mejor y capaces de regresar a sus actividades habituales mucho antes que aquellas sometidas a una HTA.

Las pacientes sometidas a HLAV convertidas a laparotomía también regresaron a sus actividades habituales en un tiempo menor que las del grupo I, probablemente debido a que la incisión en la pared abdominal fue menor, debido a que una vez habiéndose identificado los sitios de hemorragia durante el tiempo laparoscópico no hubo la necesidad de realizar grandes incisiones, con lo que se evitó lesionar amplias áreas de la pared abdominal.

El índice de conversión a laparotomía en nuestra serie fue 8.3 % (2/12), lo cual es similar a lo informado en la literatura nacional e internacional.^{14,15} Es importante señalar que tanto este porcentaje como el de complicaciones se reduce en relación proporcional al número de casos informados; es decir, a mayor experiencia del equipo quirúrgico, menor porcentaje de conversiones y menos complicaciones.^{2,7,14,15}

La estancia hospitalaria de todas las pacientes del grupo II electi-

Tabla II

Resultados

Parámetro	HTA promedio (rango)	HLAV promedio (rango)	HLAV convertida promedio (rango)
Tpo. QX. (min)	159 (120 a 180)	152 (130 a 180)	240 (210 a 270)
Peso útero g.	144 (90 a 230)	137 (95 a 197)	177 (104 a 250)
Estancia (días)	3.6 (3 a 4)	3	3.5 (3 a 4)
Ret. Act. (sem)	4.2 (4 a 6)	2.4 (2 a 3)	3.5 (3 a 4)
Complicación	3	0	2
Costo (miles)	18.6 (16.2 a 21)	18.6 (17.1 a 20)	23.8 (23 a 23.9)

vamente fue de tres días, sin embargo, esta puede reducirse a un día como lo mencionan los informes que sugieren la posibilidad de que la HLAV se convierta en un procedimiento ambulatorio.⁷

Cristoforoni y colaboradores,¹⁴ en una serie de 78 histerectomías laparoscópicas, informaron un promedio de estancia hospitalaria de 2.6 días (rango: 1 a 7 días), mientras que Nezhat³ y colaboradores informaron una estancia de 2.4 días (rango: 2 a 3 días), lo cual es similar a los resultados obtenidos por nosotros.

El tiempo quirúrgico y el costo de hospitalización promedio fue similar en las pacientes de los grupos I y II, y significativamente mayor en las HLAV convertidas, lo cual coincide con lo informado por otros autores.^{3,16}

Es importante hacer notar que en las HLAV convertidas a laparotomía, el peso uterino fue mayor que el promedio del de los grupos I y II, por lo que es evidente que se trató de dos pacientes, que independientemente de su grado de obesidad, debían de haberse sometido a una HTA desde el principio.

A este respecto podemos concluir que es imprescindible una adecuada evaluación preoperatoria que incluya no sólo el grado de obesidad de la paciente, sino también el volumen uterino, por lo que las pacientes que sean sometidas a HLAV deberán tener, además de un sobrepeso menor a 20% un volumen uterino moderado o pequeño.

A nivel nacional se requieren largas series para tener conclusiones contundentes sobre la utilidad de las técnicas endoscópicas sobre la cirugía convencional para la resección del útero. El presente trabajo trata de contribuir a este respecto.

■ REFERENCIAS

1. Reich H, De carpio J, McGlynn F. Laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Surg* 1989; 5: 213-6.
2. Liu C et al. Laparoscopic hysterectomy. Proceedings of the World Congress of Gynecologic Endoscopy 20 th Annual Meeting of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. Las Vegas: Nevada 1993.
3. Nezhat F, Nazhat C, Gordon S. y col. Laparoscopic versus abdominal hysterectomy. *J Reprod Med* 1992; 37: 247-50.
4. Shearer RA. Laparoscopic assisted vaginal hysterectomy: Report on 32 initial cases. *Surg Laparosc Endosc* 1993; 3: 191-3.
5. Boike GM, Elfstrand EP, Del Priore G. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy in a university hospital: Report of 82 cases and comparison with abdominal and vaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 108: 1690-1701.
6. Elia G, Vermesh M, Bergam A. A cohort study comparing Laparoscopic assisted vaginal hysterectomy and extrafascial hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 2: 395-8.
7. Summit RL Jr, Stovall TG, Lipscomb GH, y col. Randomized comparison of laparoscopy assisted hysterectomy with standard vaginal hysterectomy in an outpatient setting. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 895-901.
8. Munro M, Ranker W. A classification system for laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 624.
9. Nezhat C, Nazhat F, Nezhat C, Admon D, Nezhat A. Proposed classification of hysterectomies involving laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 2: 427-9.
10. Halpern SL. Manual de nutrición clínica. México: Limusa, 1984; 295-311.
11. Mattingly RP, Thompson JD, Te Linde's operative gynecology. 6th. Ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1985; 230-7.
12. Käser O, Iké FA, Hirsh HA. Atlas of gynecological surgery. 2nd. Ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1985; 6.1-6.5, 10.1-10.4.
13. Rosen DBM, Cairo G. Return to work after laparoscopic hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3(Supl): S42.
14. Cristoforoni PM, Palmieri A, Gerbaldo D, Montz FJ. Frequency and cause of aborted laparoscopic assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 3: 33-7.
15. García-Luna A, Alcivia-García JC, Gaona-Arreola R, y col. Cirugía ginecológica laparoscópica. Experiencia en el Hospital Luis Castelazo Ayala. *Ginec Obst Mex* 1996; 64: 52-7.

Embarazo heterotópico con gestación intrauterina dicigótica después de transferencia de embriones en etapa de blastocisto

■ Dr. Jesús Barrón Vallejo*; Dr. Román Ortega Díaz*; Dr. Alberto Kably Ambe*.

■ RESUMEN

El embarazo ectópico es una complicación frecuente de la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIVTE). Por otra parte, el embarazo heterotópico se presenta en 1-2% de los embarazos obtenidos mediante FIVTE. La lesión tubaria y la transferencia de un número elevado de embriones pueden predisponer a las pacientes a esta complicación. Se presenta el caso exitosamente tratado de una paciente con un embarazo gemelar intrauterino y otro único extrauterino después de haberse realizado transferencia de preembriones en etapa de blastocisto. En pacientes tratadas con FIVTE la presencia de embarazo intrauterino no excluye la posibilidad de embarazo extrauterino. La sospecha clínica de embarazo heterotópico después de FIVTE tiene un papel importante en el éxito del tratamiento. La transferencia de embriones de alta calidad puede ser factor de riesgo para el desarrollo del problema.

■ SUMMARY

Ectopic pregnancy is a common complication of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET). On other hand, heterotopic pregnancy complicates 1-2% of all IVF-ET pregnancies. Tubal damage as reason for treatment and multiple embryo transfer might predispose patients to this complication. We present a successful treated case of an infertile patient that developed simultaneous twin intra- and single extra- uterine pregnancy after blastocyst-stage embryo transfer. In IVF-ET patients presence of an intrauterine gestation not exclude the possibility of a concomitant extrauterine pregnancy. Awareness of the possibility of heterotopic pregnancy after IVF-ET plays an important role in the successful treatment of this reproductive complication. Transfer of good quality embryos can be a risk factor to develop heterotopic pregnancy.

(Barrón V. J., y col. *Heterotopic pregnancy with intrauterine dizygotic twins after embryo transfer in blastocyst stage*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 169)

(Barrón V. J., y col. *Embarazo heterotópico con gestación intrauterina dicigótica después de transferencia de embriones en etapa de blastocisto*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 169)

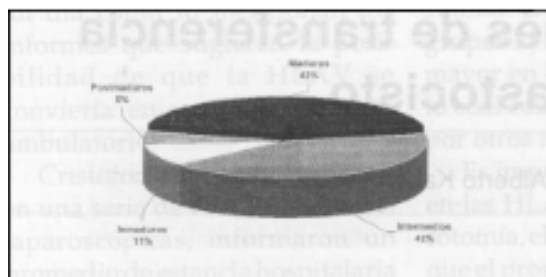
Aunque la frecuencia de embarazo heterotópico es-

pontáneo es aproximadamente de 1:30000, las técnicas de Reproducción Asistida han incrementado de manera relativa la presentación del problema.¹

Todos los procedimientos de Reproducción Asistida aumentan la frecuencia de esta complicación, pero en términos generales, el embarazo heterotópico suele observarse en 1-2% de las pacientes tratadas mediante fertilización *in vitro*. En este grupo específico la probabilidad de presentar el problema parece depender principalmente del número de embriones transferidos y de la existencia de lesión de las salpinges. Otro factor que se ha relacionado con la etiología es la aplicación de cantidades excesivas de volumen del medio de cultivo que sirve de vehículo para los preembriones. También se pueden mencionar el aumento en la relación progesterona:estradiol el día de la transferencia embrionaria y la migración retrógrada de los preembriones a consecuencia de las contracciones uterinas.¹⁻⁴

En ocasiones el diagnóstico de embarazo heterotópico es difícil de realizar porque aún se considera una entidad poco frecuente. En los casos que se observan después del uso de inductores

* Unidad de Reproducción Asistida. Clínica de Infertilidad Endoscopia y embarazo de Alto Riesgo. México, D.F.

Figura 1**Calidad de los óvulos obtenidos**

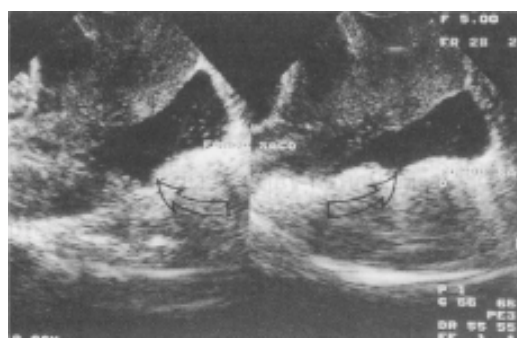
de la ovulación la sintomatología puede confundirse con la observada en el síndrome de hiperestimulación ovárica (dolor pélvico, presencia de masas anexiales).⁵

En este trabajo se presenta el informe de un caso con embarazo gemelar dicigótico intrauterino y otro saco gestacional en la salpinx. Se comentan las peculiaridades del caso y las dificultades que pueden existir para realizar el diagnóstico correcto.

Caso clínico

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

Se efectuó fertilización *in vitro* previa supresión hipofisaria purificada. Fueron capturados 19 óvulos (figura 1), 17 de los cuales se consideraron aptos para efectuar la fertilización. Todos los óvulos fertilizaron. Se transfirieron tres preembriones en etapa de blastocisto cinco días después de la

Figura 3

Las flechas abiertas indican la existencia de líquido libre en el fondo de saco de Douglas.

captura. Se realizó criopreservación de 11 preembriones. Veintitrés días después 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

Figura 2**Figura 4**

Las flechas negras señalan una lesión aneal izquierda de aspecto ultrasonográfico heterogéneo.

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 cm, los productos con vitalidad cardíaca. Tratada con reposo y analgésicos. Ese mismo día se le evaluó nuevamente por persistencia del dolor, se le detectó líquido libre en el fondo de saco de Douglas y una masa anexial izquierda de aspecto ultrasonográfico heterogéneo de 12 x 19 mm (figuras 2, 3 y 4).

Le fue practicada minilaparotomía. Como hallazgo quirúrgico fue encontrado un embarazo ectópico tubario izquierdo indemne y aproximadamente 500 mL de hemoperitoneo. Se procedió 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 salpínx 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. En su consulta más reciente se le encontró asintomática y evolucionando satisfactoriamente.

■ COMENTARIO

Se presenta el caso de una paciente con embarazo heterotópico des-

pués de haberse realizado fertilización *in vitro* y transferencia de embriones. En reportes previos se ha observado que la transferencia de cuatro o más preembriones aumenta aproximadamente diez veces el riesgo relativo de presentar embarazo heterotópico. No obstante, la transferencia de menos preembriones de buena calidad puede tener un efecto similar aunque aún no se ha determinado en qué magnitud.²

En este caso en particular se realizó una variación de la fertilización *in vitro* convencional que consiste en el cultivo de los embriones por más de 48 horas. En estas condiciones el cultivar los embriones *in vitro* hasta la etapa de blastocisto aumenta la posibilidad teórica de lograr el embarazo y se disminuye aparentemente la posibilidad de embarazo múltiple de alto orden al ser transferidos menos preembriones. No obstante, el transferir embriones de alta calidad también puede incrementar teóricamente el riesgo de que se implanten en las salpinges si son expelidos hacia ellas.

En el caso que se presenta el diagnóstico de embarazo heterotópico fue difícil de realizar porque el cuadro clínico fue velado por la existencia de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). El SHEO puede enmascarar el diagnóstico de embarazo heterotópico porque produce diversos grados de dolor pélvico, inclusive algunos casos poco frecuentes ocasionan abdomen agudo cuando se presenta torsión de gónada. Los ovarios aumentados de tamaño y con imágenes heterogéneas propias de los cuerpos lúteos también hacen complicada la detección ultrasonográfica de un embarazo tubario.

Otro aspecto importante del

caso presentado en la existencia del hematoma subcoriónico detectado por ultrasonografía. En estas circunstancias este hallazgo puede ser propio de una amenaza de aborto de uno o ambos embarazos intrauterino o debido al paso de sangre desde la salpínx hacia la cavidad uterina como ha sido descrito por otros autores. En el segundo caso la hemorragia retrógrada puede poner en peligro la viabilidad del embarazo intrauterino, de ahí la importancia de tratar de manera expedita el embarazo ectópico.⁶

Cuando se consulta a una paciente que va a ser tratada mediante fertilización *in vitro* hay que tomar en cuenta que si tiene lesión tuboperitoneal pero las salpinges están permeables en su porción proximal, presenta riesgo de desarrollar embarazo ectópico puro o embarazo heterotópico al ser efectuado el procedimiento de transferencia. El riesgo de embarazo ectópico en este grupo es aproximadamente de 10% y en 25% el embarazo ectópico coincidirá con la existencia de uno o más productos intrauterinos.²

La oclusión profiláctica de las salpinges elimina casi totalmente la posibilidad de embarazo ectópico, pero necesita al menos de la realización de un procedimiento endoscópico. En el caso presentado se efectuó salpingectomía y salpingoclasia como tratamiento y prevención del embarazo ectópico, pero ello no excluye la posibilidad de presentación ulterior del mismo. En pacientes sin salpinges tratadas mediante fertilización *in vitro* los preembriones puede implantarse en la porción intramural de la trompa como ha sido informado por otros autores.⁷

Se ha presentado el caso de una paciente que desarrolló embarazo heterotópico después de habersele practicado fertilización *in vitro*. Fue corroborado nuevamente que la lesión de las salpinges como indicación del procedimiento es en sí misma un factor de riesgo para que se presente el problema.

Aunque descartada previamente, la posibilidad de que la calidad de los embriones determine la aparición de embarazo heterotópico, puede haber influido en este caso aunque existe poca casuística sobre la relación de la transferencia en etapa de blastocisto y la aparición de embarazo heterotópico.

Como en otras condiciones médicas, la sospecha clínica aumenta la posibilidad de realizar el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuados de esta complicación que debe tenerse en mente cuando se han utilizado técnicas de Reproducción A-sistida.

■ REFERENCIAS

1. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Trish J. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril* 1996; 66: 1-12.
2. Tummon IS, Whitmore NA, Daniel SAJ, Niskier JA, Yuzpe AA. Transferring more embryos increases risk of heterotopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 61: 1065-1067.
3. Marcus SF, Brinsden PR. Analysis of the incidence and risks factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1995; 10: 199-203.
4. Sherer DM, Scibetta JJ, Sanko S. Heterotopic quadruplet gestation with laparoscopic resection of ruptured interstitial pregnancy and subsequent successful outcome of triplets. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 216-217.
5. 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.
6. Ledertoug S, Clausen I, Borlum KG. Tubal pregnancy causing haematoma in intra-uterine pregnancy diagnosed by ultrasound; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 29: 107-111.
7. Sharif K, Kaufmann S, Sharma V. Heterotopic pregnancy obtained after in-vitro fertilization and embryo transfer following bilateral total salpingectomy: case report. *Hum Reprod* 1994; 9: 1966-1967.

Miocardopatía dilatada y embarazo. Informe de tres casos y revisión de la literatura.

■ Dr. Miguel Angel Villanueva González¹; Dr. Francisco Cabral Castañeda²; Dr. Julián Ruiz Anguas³; Dr. Félix Martínez Moreno⁴; Dr. Jesús Roberto Villagrana Zesati⁵; Dr. José Roberto Ahued Ahued⁶.

■ RESUMEN

El embarazo asociado a la miocardiopatía dilatada es considerada como una entidad poco frecuente. La incidencia de la misma es desconocida. Las miocardiopatías dilatadas (MCD) son definidas como una enfermedad del músculo cardíaco de etiología desconocida. Tres casos de embarazo y MCD son presentados. Se comentan los datos encontrados en el embarazo y la MCD, se presenta una revisión de la literatura en relación al diagnóstico y tratamiento.

(Villanueva G. M. A., y col. *Miocardiopatía dilatada y embarazo. Informe de tres casos y revisión de la literatura. Ginec Obst Mex* 1999; 67: 173)

■ SUMMARY

Pregnancy in association with dilated cardiomyopathy is considered to be a rare entity. The incidence is unknown. The dilated cardiomyopathies (DCM) are defined as diseases of the cardiac muscle without a known cause. Three pregnancies with

DCM are reported. In this article the possible hazards of pregnancy and DCM are discussed, including a review of the literature concerning to diagnosis and management is present.

(Villanueva G. M. A., y col. *Myocardopathy dilated and pregnancy. Three case presentation and review of the literature. Ginec Obst Mex* 1999; 67: 173)

El embarazo asociado a la miocardiopatía dilatada es considerado como una entidad rara, pero con una evolución obstétrica satisfactoria.¹ Sin embargo, la falta de conocimiento de la misma ha llevado a pérdidas gestacionales e incluso a la muerte materna.^{1,2} La miocardiopatía dilatada permanece como un reto ya que la etiología es desconocida, la historia natural de la enfermedad es bien definida, pero la respuesta al tratamiento generalmente no es satisfactoria.

El propósito de este artículo es el de informar tres casos de embarazo complicados con

miocardiopatía dilatada con evolución satisfactoria en el Instituto Nacional de Perinatología, así como una revisión de la literatura mundial de esta entidad clínica.

Caso clínico No. 1

Paciente primigesta de 17 años de edad, originaria del Distrito Federal enviada al Instituto referida de otro centro hospitalario la cual a su ingreso cursaba con embarazo de 31.6 semanas de gestación sin tratamiento específico para patología materna. Se refiere el inicio del padecimiento a los 14 años, se le practicó un ecocardiograma que mostraba una fracción de eyección de 51%. Durante el control obstétrico la paciente presentó infección de vías urinarias, cervicovaginitis y retardo en el crecimiento intrauterino tipo I. No existió agudización de la enfermedad ni complicaciones cardíacas coexistentes. El nacimiento fue programado y resultó por vía abdominal a las 39.1 semanas de gestación con el uso de anestesia general, obteniéndose un recién nacido con un peso de 2340 gramos y una valoración de APGAR de 8,9 al minuto y cinco minutos respec-

Instituto Nacional de Perinatología México D.F.

¹ Médico adscrito a la clínica de riesgo pregestacional

² Jefe del departamento de consulta externa.

³ Residente de tercer año de ginecología y obstetricia

⁴ Residente de segundo año de ginecología y obstetricia

⁵ Médico adscrito al departamento de infectología e inmunología perinatal

⁶ Director general

tivamente. No se encontraron alteraciones estructurales. El manejo puerperal se basó en la antibioticoterapia y el uso de heparina profiláctica subcutánea (5000 UI cada 12 horas). La evolución puerperal fue satisfactoria egresándose a las 72 horas posteriores al nacimiento.

Caso clínico No. 2

Paciente primigesta de 23 años de edad, originaria del Distrito Federal enviada de otro centro hospitalario. Cursaba al ingresar al Instituto un embarazo de 20.6 semanas de gestación asociada a estenosis pulmonar infundibular e insuficiencia mitral. Se refiere inicio del padecimiento a los 21 años, recibiendo manejo basado en beta bloqueadores. Durante el control prenatal a paciente presentó infección de vías urinarias y amenaza de parto pretérmino se instituyó manejo con sulfato de magnesio y antibioticoterapia sin presentar complicaciones. La interrupción del embarazo se llevó a cabo a las 36.6 semanas de gestación, el trabajo de parto fue normo evolutivo, obteniéndose por vía vaginal con la utilización de fórceps profilácticos un recién nacido de 2800 gramos sin defectos estructurales y con una valoración de APGAR de 9,9. El manejo puerperal consistió en antibioticoterapia y medidas generales egresándose a las 48 horas de estancia hospitalaria sin complicaciones.

Caso clínico No. 3

Paciente primigesta de 22 años de edad originaria del Distrito Federal y enviada al Instituto para su manejo. A su ingreso contaba con embarazo de 14 semanas asociado a insuficiencia mitral leve y en la que el ecocardiograma revelaba

una función ventricular conservada, previo a su embarazo recibió manejo basado en beta bloqueadores, disopiramida y ácido acetil salicílico. Al ingreso al Instituto dicho tratamiento fue suspendido. La paciente no presentó complicaciones durante el control prenatal. La edad gestacional al momento del nacimiento fue de 36.5 semanas de gestación y la resolución fue por vía vaginal mediante el uso de fórceps profilácticos se obtuvo un recién nacido de 3080 gramos con una valoración de APGAR de 8,9 sin defectos estructurales. El manejo puerperal fue basado en antibioticoterapia y heparina profiláctica subcutánea (5000 UI cada 12 horas), egresándose a las 48 horas del nacimiento sin complicaciones.

En los tres casos el manejo prenatal se basó en la dieta hiposódica, reposo domiciliario, ingesta de hematinicos, monitorización fetal mediante el registro cardiotocográfico y seguimiento del crecimiento fetal a través de ultrasonido de segundo nivel. Durante la atención obstétrica, recibieron monitorización fetal intraparto con registro cardiotocográfico. El estado materno se valoró mediante la monitorización hemodinámica basado en colocación de catéter central, electrocardiograma, control de líquidos, estudios de laboratorio: biometría hemática, plaquetas, tiempos de coagulación y gases arteriales.

■ COMENTARIO

El embarazo asociado a miocardíopatía dilatada puede complicar el desarrollo del mismo o bien el puerperio, esta patología se observa cada vez más frecuentemente, quizás porque ya se piensa en ella, sin

embargo, son pocos los estudios que la describen.²

Las miocardíopatías son definidas como una enfermedad del músculo cardíaco de causa no definida.^{1,3} Goodwin las clasificó en tres grupos: Congestiva o dilatada, hipertrófica y restrictiva u obliterativa.⁴ En un intento por determinar los factores de riesgo para la presentación de esta alteración se han mencionado: el consumo de alcohol, infecciones virales, antecedentes de fiebre reumática con o sin afección de las válvulas cardíacas e historia familiar de enfermedades cardíacas.^{2,5,6} Las principales manifestaciones clínicas son síntomas de insuficiencia cardíaca izquierda caracterizada por disnea de esfuerzo, fatiga, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema y palpitations. Algunos pacientes presentan dilatación ventricular izquierda por meses incluso años antes de volverse sintomáticos.² Los estudios radiológicos muestran un crecimiento ventricular izquierdo con cardiomegalia.

Los campos pulmonares pueden mostrar datos de hipertensión venosa pulmonar y edema intersticial o alveolar. La ecocardiografía y la ventriculografía con radioisótopos muestra crecimiento ventricular izquierdo con paredes normales o poco engrosadas con disminución de la fracción de eyección sistólica.^{2,3,7} Los estudios hemodinámicos muestran un gasto cardíaco reducido. La angiografía revela un ventrículo izquierdo hipocinético y dilatado frecuentemente con cierto grado de insuficiencia mitral.^{3,7}

Las principales complicaciones demuestran episodios de embolismo sistémico las cuales pueden llegar a ocurrir en un lapso de un

año como única manifestación inicial de la miocardiopatía.^{7,8,9} Sin embargo, también se atribuyen la presencia de arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca e incluso la muerte súbita. Fuster en un estudio de 104 pacientes con miocardiopatía dilatada encontró que la evolución de las complicaciones puede ser variada de acuerdo con la terapia aplicada, tan es así que de 18% de los casos complicados, el 12% presentó embolismo en un lapso de un año sin tratamiento previo, el 5% en un lapso de dos a cuatro años y el restante en un lapso de tres años o más, mientras que las pacientes con anticoagulación previa, el porcentaje de embolismo fue nulo.²

Los pocos estudios encontrados en asociación con la gestación, demuestran que la evolución durante el embarazo y puerperio presentan complicaciones no inherentes a la patología materna.^{8,11} Por otro lado los recién nacidos muestran un peso adecuado para la edad gestacional sin evidencias de manifestaciones cardíacas o alguna otra alteración.^{8,9}

En el tratamiento se ha visto que muchas pacientes evolucionan de manera inadecuada y la mayoría mueren en los dos primeros años de haberse iniciado los síntomas.^{9,11} Debido a que la etiología de la miocardiopatía es desconocida no existe una terapéutica específica.¹⁰ Se ha sugerido el reposo estricto por periodos controlados y el control en la dieta, pero la efectividad de los mismos ha sido motivo de controversia. Se deben por lo tanto tratar las complicaciones coexistentes.² Antes de la presencia de embolismo se debe iniciar la terapia anticoagulante.^{2,8,9}

Algunos cardiotónicos experimentales como la amiodarona pueden proporcionar cierta mejoría pero asociada al embarazo no existe experiencia.¹² Se ha observado que algunos cambios fisiológicos en el embarazo a nivel cardíaco pueden producir cierto beneficio; sin embargo, la presencia de dolor y estrés en el momento del nacimiento pueden deteriorar el estado general de las pacientes.⁹ Con base en estos datos

se ha aconsejado que el nacimiento debe ser programado y resuelto por la vía abdominal, dándose la oportunidad a la vía vaginal sólo en aquellos casos en los que el flujo de eyección cardíaco no se encuentre muy disminuido.^{8,9} A su vez el uso de la anestesia general es benéfico ya que minimiza los cambios cardiovasculares maternos y fetales, así como facilita la reanimación del recién nacido.

Los casos presentados tuvieron una identificación temprana de esta alteración, llevaron un adecuado control prenatal en un hospital de tercer nivel, con seguimiento ultrasonográfico y monitorización fetal a través del registro cardiotocográfico ante e intraparto, evolucionando en forma satisfactoria y sin presentar complicación alguna. Consideramos que este manejo es determinante para el nacimiento de un recién nacido sin complicaciones. El tratamiento de la madre basado en reposo, dieta y uso profiláctico de antibióticos así como heparina evitan las complicaciones antes referidas.

■ REFERENCIAS

1. Van Kasteren YM, Kleinhou J, Smit MA. Hypertrophic cardiomyopathy and pregnancy: a report of three cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 38 (1): 63-7.
2. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47 (3): 525-31.
3. Wynne J, Braunwald E. Cardiomyopathies y miocarditis. En: Petersdorf RG, Adams RD. Editores. Principios de Medicina Interna. 10ª. De México. Mc Graw Hill. 1986. P. 2017-2024.
4. Godwin JF. Prospects and predictions for the cardiomyopathies (abstract). *Circulation* 1974; 50: 210-19.
5. Dec WG, Palacios IF, Fallon JT. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. *N Eng J Med* 1985; 312: 885-90.
6. Coughlin SS, Szklo M, Baughman K. Idiopathic dilated cardiomyopathy and atopic disease: epidemiologic evidence for an association with asthma. *Am Heart J* 1989; 118: 768-74.
7. Johnson RA, Palacios Y. Dilated Cardiomyopathies of the adult. *N Eng J Med* 1982; 397: 1051-8.
8. Mazor M, Levitas E. Idiopathic dilated cardiomyopathy in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255 (1): 51-3.
9. Nwosu EC, Burke MF. Cardiomyopathy of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100 (12): 1145-7.
10. Van Hoesen KH, Kitis RN, Katz SD. Peripartum versus idiopathic dilated cardiomyopathy in young women. A comparison of clinical, pathologic and prognostic features. *Int J Cardiol* 1993; 40 (1): 57-65.
11. Piper JM, Berkus M, Ridgway LE. Pregnancy complicated by chronic cardiomyopathy and automatic implantable cardioverter defibrillator. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 167(2): 506-7.
12. Valensise H, Civitella C, Garzetti GG. Amiodarone treatment in pregnancy for dilative cardiomyopathy with ventricular malignant extrasystole and normal maternal and neonatal outcome (abstract). *Prenat Diagn* 1992; 12(9): 705-8.

Cambios en el estado trombofílico en pacientes con preeclampsia

■ Dr. Héctor Alfredo Baptista-González; Dra Fany Rosenfeld-Mann; Dr. Manuel Román Saavedra-Trejo; Dr. José Luis Castro-López; Dr. Marco Antonio Peñuela-Olaya.

■ RESUMEN

Con el objetivo de evaluar los cambios asociados a los estados pretrombóticos, se evaluaron algunas pruebas de la hemostasia en pacientes con preeclampsia y describir su relación con las cifras de presión arterial. Mediante un modelo de casos y controles, se estudiaron prospectivamente dos grupos de embarazadas al momento del parto, el grupo 1 o gestantes sin preeclampsia y grupos 2 o gestantes con preeclampsia. Se registraron las variables de tensión arterial diastólica (TAD), sistólica (TAS y media (TAM), hemoglobina (Hb), cuenta de plaquetas, inhibidor tipo lúpico. Anticuerpos anticardiolipina (ACA), anticuerpos antinucleares (ANA), fibronectina, dímeros D-D, proteína S (PS) total y libre, proteína C (PC) y factor de von Willebrand (FvW). Se incluyeron 62 embarazadas. Los casos del grupo 2 presentaron valores elevados de Hb ($p < 0.01$), fibronectina ($p < 0.0001$) y dímeros D ($p < 0.0007$) e inversamente a los valores de FvW y PC ($p < 0.002$). Los valores bajos de PS total se asociaron a resultados elevados de los dímeros D y la TAS ($p < 0.04$ y 0.002). Todas las pacientes fueron ACA y ANA negativas. En la preeclampsia, hay mayor hemoconcentración, caída de los

inhibidores de la coagulación (proteína C), sin repuesta fibrinolítica compensatoria (dímeros D más bajos) y mayor efecto vasopresor (fibronectina elevada). La TAS y TAM se expresan por cambios hemodinámicos (hemoglobina y fibronectina), mientras que el aumento en la TAD refleja un estado trombofílico sin fibrinólisis compensatoria.

(Baptista G. H. A., y col. *Cambios en el estado trombofílico en pacientes con preeclampsia*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 176)

■ SUMMARY

The object of this study was to evaluate the changes in fibrinolysis and clotting inhibitors in patients with preeclampsia and to describe the connection between preeclampsia and blood pressure values. Two groups of pregnant women were prospectively studied at delivery: group 1 women without preeclampsia and group 2 patients with preeclampsia. The variables that were registered are: diastolic blood pressure (DBP), systolic blood pressure (SBP), mean blood pressure (MBP), hemoglobin (Hb), platelet count (Plt), lupus like inhibitor, anticardiolipin antibodies (ACA), antinuclear

antibodies (ANA), fibronectin, D dimer, protein S (PS), protein C (PC) and von Willebrand factor (vWF). 62 pregnant women were included. The patients of group 2 presented high values of Hb ($p < 0.01$), fibronectin ($p < 0.0001$), D-dimer ($p < 0.01$) and lower PC ($p < 0.04$). We found an association between fibronectin and higher values of SBP, DBP, MBP and Hb ($p < 0.0007$) versus lower values of VFW and PC ($p < 0.002$). The low values of total PS were associated with high D-dimer and SBP results ($p < 0.04$ and 0.002 respectively). All patients were ACA/ANA negative. In preeclampsia there is a increased hemoconcentration and drop in clotting inhibitors (PC), without fibrinolytic compensatory response (lower D-dimer) and remarked vasopressive effect (high fibronectin). These changes depend on the stratification of blood pressure. The SBP and MBP values depend on the haemodynamic changes (Hb, fibronectin), while the increase in DBP expresses a non compensated thrombophilic state.

(Baptista G. H. A., y col. *Changes in the thrombophilic status in patients with preeclampsia*. Gynec Obst Mex 1999; 67: 176)

Los cambios en los sistemas de coagulación y fibrinólisis durante el embarazo, están encaminados para funcionar como respuesta de segunda línea en contra de la hemorragia postparto derivada del desprendimiento placentario.¹ Las variaciones en la concentración y función de los diferentes componentes del sistema de la hemostasia son dependientes de la edad gestacional^{1,2} conforme avanza el embarazo es evidente el aumento de la coagulabilidad, por mayor concentración de las proteínas procoagulantes,^{1,2} además de disminución de los activadores y aumento de los inhibidores de la fibrinólisis, esto último resulta en una respuesta fibrinolítica menor.³ Durante el trabajo de parto y en los primeros momentos del puerperio, para enfrentar la hemorragia de estas etapas, es máxima la expresión de activación plaquetaria y la formación de fibrina.^{4,5}

La preeclampsia o enfermedad hipertensiva asociada a la gestación, es la expresión clínica por excelencia del daño endotelial agudizado, que se puede manifestar como anemia hemolítica microangiopática con activación variable de los sistemas de coagulación y fibrinólisis.^{1,6} Al igual que en otros estados hipertensivos,⁷ hay reducción de la actividad fibrinolítica plasmática, con cambios locales en la placenta, que incluyen el depósito excesivo de fibrina y aumento del sistema fibrinolítico localizado.⁸

Sin embargo, en mujeres con preeclampsia o en gestantes con presión arterial normal, evaluadas al final del embarazo o en los primeros momentos del puerperio, las pruebas de laboratorio empleadas en la eva-

luación del estado trombofílico, muestran resultados contradictorios² y con escasa correlación clínica.^{3,6}

El objetivo del presente trabajo es el de evaluar los cambios de diferentes elementos del sistema hemostático en pacientes con preeclampsia, así como describir su relación con los cambios en las cifras de presión arterial hacia el final de la gestación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un modelo de estudio prospectivo, transversal, no experimental, en el que se estudiaron a dos grupos de embarazadas. El grupo 1 integrado por pacientes sin datos de preeclampsia o controles y grupo 2, formado por mujeres con el diagnóstico establecido de preeclampsia o casos. A su ingreso al hospital para la finalización del evento obstétrico, se registraron las variables de tensión arterial diastólica (TAD), sistólica (TAS) y media (TAM). Mediante punción venosa, se recolectaron muestras de sangre para la evaluación de hemoglobina, cuenta de plaquetas, inhibidor tipo lúpico, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antinucleares, fibronectina, dímeros D-D, proteína S total y libre, proteína C y Factor de von Willebrand.

En ambos grupos se exigió que no presentaran los antecedentes de hipertensión arterial crónica, cardiopatía, enfermedades autoinmunes, enfermedades tromboembólicas previas, enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización de antígenos eritrocitarios o tratamiento con anticoagulantes.

Al ser incluida alguna paciente con preeclampsia, se reclutó a otra

embarazada sin este diagnóstico, igualándose ambos grupos sobre la base de las variables de edad materna (25-29 años), número de gestaciones (1-3) y edad gestacional (36-38 semanas), para ser nominada en el grupo de controles.

El diagnóstico preeclampsia se ajustó a criterios informados en la literatura⁹ y validados en nuestro hospital. Debido a la dificultad de establecer un diagnóstico preciso, se eliminaron las pacientes con el diagnóstico clínico de síndrome de HELLP.

La determinación de hemoglobina (Hb) y la cuenta de plaquetas (CP) se efectuó en un contador electrónico de partículas. El inhibidor tipo lúpico se realizó mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada con calcio, los dímeros D se titularon empleando el principio de aglutinación inmunológica con partículas de látex mediante un anticuerpo monoclonal contra el dominio D de la fibrina (Fibri-nosticon, Organon Teknika), ya que este reactivo no presenta reacción cruzada contra el fibrinógeno y los productos generados en su degradación (X, Y y E). Los anticuerpos antinucleares se procesaron mediante la técnica de microELISA (EL-ANA Profiles, INCSTAR Co. USA), que determina autoanticuerpos de la clase IgG contra los siguientes antígenos: ssDNA, dsDNA, Sm, RNP/Sm (Ro), SSB, histona y Scl-70. Los anticuerpos anticardiolipina se determinaron mediante una técnica de microELISA (ELACA Profiles, INCSTAR Co. USA), que cuantifica los anticuerpos dirigidos contra la cardiolipina, esta prueba identifica tanto los anticuerpos totales, como los isotipos IgG, IgM e IgA. La fibronectina se

determinó mediante el empleo de anticuerpos antifibronectina humana fijos en gel (Human Fibronectin NL, The Binding site, UK). La proteína C (PC) se cuantificó empleando un anticuerpo monoclonal dirigido contra el sitio dominante de la proteína C. Para la determinación de la proteína S se empleó un anticuerpo monoclonal antiproteína S que se une a las formas carboxilada, parcialmente carboxilada, no carboxilada, así como las formas inactivadas por la trombina y la unida a C4b (expresadas como proteína S total o PST). La proteína S libre (PSL) se determinó luego de efectuar la adsorción de la proteína S unida a C4b. Ambas se procesaron con la técnica cuantitativa de micro ELISA de doble anticuerpo (Thrombonostika Protein C, Thrombonostika Protein S, Organon Teknika). Se efectuó la valoración del factor de Von Willebrand (FvW), con la técnica de aglutinación no inmunológica, basada en la cuantificación de la reacción de plaquetas fijadas adicionando ristocetina como inductor de la aglutinación (Von Willebrand factor assay, Organon Teknika).

En el modelo estadístico de análisis empleado, se calcularon las medidas de tendencia central para las variables hematológicas. Para establecer las diferencias de las variables entre ambos grupos, se aplicó el análisis de varianza de una vía. Se realizó el análisis de regresión de pasos sucesivos, para determinar la asociación de las variables hematológicas de estudio con respecto a los resultados en las determinaciones de la tensión arterial. En todos los casos el nivel con significancia estadística se consideró menor a 0.05.¹⁰

■ RESULTADOS

Se incluyeron a 62 pacientes, distribuidos en 31 casos en cada grupo. Las determinaciones del inhibidor tipo lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos antinucleares resultaron negativos a ambos grupos.

En la comparación de las variables hematológicas, se observaron diferencias significativas en las pacientes del grupo 2, por presentar valores más elevados de Hb (12.2 vs 13.1 g/dL, p 0.01), concentraciones más bajas de proteína C (1.01 vs 0.93 UI/mL, p 0.04), titulaciones más bajas de dímeros D (3935 vs 1629 ng/mL, p 0.01) y niveles más elevados de fibronectina plasmática (374 vs 553 mg/dL, p 0.0001), con respecto al grupo 1 o controles. No se observaron diferencias intergrupales, en las variables de cuenta de plaquetas, proteína S total y libre, así como factor de Von Willebrand (tabla 1).

Aunque no fue la intención original del estudio, se evaluó si

los resultados de las variables hematológicas presentaron un comportamiento similar entre la población de pacientes con preeclampsia, con la estratificación clínica de moderada (n 14) o severa (n 17). Se observó diferencia estadística significativa con respecto a la cuenta de plaquetas, con valores promedio de 243, contra 177×10^3 respectivamente (p 0.01), así como en los valores de fibronectina sérica, con valores promedio de 500 contra 597 mg/dL (p 0.04), respectivamente (datos no presentados).

Para establecer la relación entre los valores estratificados de la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) con respecto a las variables hematológicas, mediante el empleo del análisis de pasos sucesivos. Se observó que el aumento de la TAS se asoció directamente con las concentraciones de hemoglobina (p 0.04) y fibronectina plasmática (p 0.002) e inversamente con los resultados en la

Tabla 1

Comparación en los resultados de las variables hematológicas

Variable	Grupo 1 (n 31)	Grupo 2 (n 31)	t*	p*
Hemoglobina (g/dL)	12.2 (11.9-12.6)	13.1 (12.8-13.5)	6.7	.01
Plaquetas ($\times 10^3$)	215 (198-231)	206 (189-223)	.02	ns
Proteína S total (%)	78 (72-84)	67 (61-73)	3.4	ns
Proteína S libre (%)	11.3 (1.5-12.0)	11.8 (11.1-12.6)	.5	ns
Proteína C (UI/mL)	1.01 (0.97-1.0)	0.93 (0.89-0.97)	4	.04
FvW (%)	170 (154-186)	153 (137-169)	1.1	ns
Dímeros D-D (ng/mL)	3935 (500-16000)	1629 (500-8000)	6.7	.01
Fibronectina (mg/mL)	374 (319-432)	553 (498-608)	10.5	.0001

* análisis de varianza de una vía.

Entre paréntesis se muestran intervalos de confianza de 95%.

FvW: factor de von Willebrand

Tabla II

Relación de las variables de hemostasia con las cifras de tensión arterial

Tensión arterial (mmHg)	Variables	f	t	p
Sistólica	Hemoglobina	4.0	2.0	.04
	FvW	8.2	-2.8	.005
	Fibronectina	10.4	3.2	.002
Diastólica	Proteína S total	10.4	-3.2	.002
	Dímeros D-D	6.0	-2.4	0.1
	Fibronectina	9.0	2.9	.004
	Hemoglobina	5.3	2.3	.02
Media	FvW	5.5	-2.3	.02
	Fibronectina	8.3	2.8	.005

determinación del FvW (p 0.005). Por otro lado las cifras de la TAD, se asociaron inversamente a los valores de proteína S total (p 0.002) y dímeros D (p 0.01) y fueron directamente proporcionales a las concentraciones de la fibronectina plasmática (p 0.004). Las cifras de tensión arterial media (TAM), mostraron una relación inversamente proporcional con las concentraciones de la hemoglobina (p 0.02); sin embargo, se observó una relación directa, con significancia estadística, entre la TAM y los valores de hemoglobina (p 0.02) y fibronectina plasmática (p 0.005), como las variables más importantes (tabla 2).

Con la intención de explorar la posible relación entre las diferentes variables de estudio, se compararon los resultados obtenidos de las pruebas hematológicas, contrastándose entre sí y con la estratificación de los valores de la tensión arterial. Se pudo documentar que los valores de hemoglobina coincidieron directamente con cifras más elevadas de TAM (p 0.002), pero inversamente con la cuenta de plaquetas (p 0.01). La cuenta plaquetaria se asoció a los valores más elevados de hemo-

globina (p 0.002). Como indicador de fibrinólisis, los dímeros D presentaron valores más bajos, conforme se presentó mayor elevación de la tensión arterial media (p 0.02). El FvW presentó sus valores más elevados en presencia de cifras más bajas de TAS (p 0.003) y aumento en la concentración de la fibronectina plasmática (p 0.02). La proteína S total mostró disminución en sus valores con respecto al aumento en los dímeros D y la tensión arterial diastólica (p 0.04 y 0.002,

respectivamente). La menor concentración de proteína C se relacionó inversamente con el valor más elevado de fibronectina (p 0.003). Las concentraciones de fibronectina, tuvieron relación directa con valores más elevados de hemoglobina (p 0.0007) e inversamente con los valores de la proteína C plasmática (p 0.002). No se documentó asociación de la proteína S libre (tabla 3).

■ COMENTARIO

El estado trombofílico o pretrombótico, es la condición donde concurren factores de riesgo que predisponen a la trombosis arterial o venosa. En la preeclampsia, los cambios en el equilibrio hemostático están relacionados con la evolución dinámica de la enfermedad, las condiciones previas de la paciente y el tratamiento médico empleado, de ahí la diversidad y contradicción en los datos informados en la literatura.^{1,36} Sin embargo, se coincide en los datos de hemoconcentración, condición ya bien descrita por la reducción del volumen

Tabla III

Relación de asociación entre los resultados hematológicos y los registros de tensión arterial

Variables Hematológicas	Variables Independientes	f	t	p
Hemoglobina (g/dL)	Tensión arterial media	10.3	3.2	.002
	Plaquetas	6.9	-2.6	.01
Plaquetas (x10 ³)	Hemoglobina	9.7	-3.1	.002
Dímeros D-D (ng/mL)	Tensión arterial media	5.1	-2.3	.02
FvW (%)	Fibronectina	5.3	2.3	.02
	Tensión arterial sistólica	9.1	-3.0	.003
Proteína S total	Dímeros D-D	4.3	-2.0	.04
	Tensión arterial diastólica	9.9	-3.1	.002
Proteína C (U/mL)	Fibronectina	9.3	-3.0	.003
Fibronectina (mg/mL)	Proteína C	10.2	-3.2	.002
	Hemoglobina	12.9	3.5	.007

* Análisis de regresión en pasos sucesivos

plasmático,¹¹ pues la hipervolemia compensatoria de la gestación está disminuida o ausente. Estos cambios finalmente se representan por el aumento en los valores de hemoglobina y hematócrito.

El papel de los anticuerpos antifosfolípidos en la preeclampsia no está aclarado aún, pues la prevalencia informado en la literatura muestra amplias variaciones de 0 a 19%.^{12,13} El hecho de que nuestras pacientes no presentaron estos anticuerpos, puede indicar que el mecanismo de la alteración endotelial en las pacientes con preeclampsia, así como la trombocitopenia asociada, no es dependiente de anticuerpos contra fosfolípidos o anticuerpos antiplaquetarios.¹⁴ Además es posible que el sesgo en la selección de pacientes sin enfermedades autoinmunes asociadas, sea una diferencia significativa en las poblaciones estudiadas.

Se observó la disminución en la concentración de proteína C, inhibidor natural de la coagulación, situación que favorece la trombosis, pero sin asociarse al aumento de los productos finales de la fibrinólisis (dímeros D). Esta última diferencia se debe a los cambios previamente informados en la preeclampsia, con la disminución de la actividad fibrinolítica plasmática, por concentración del activador tisular del plasminógeno (tPA) y aumento paralelo del inhibidor del activador del plasminógeno, tipo 1 o PAI-1.¹⁵ Los cambios locales en la placenta, incluyen la inhibición sobre el sistema fibrinolítico por aumento del PAI-1 y baja expresión de la trombosmodulina, pero sin cambios en el PAI-1 y del plasminógeno placentario,⁸ estas modificaciones finalmente favo-

recen la oclusión vascular mientras se logra la reparación tisular y endotelial.

Los dímeros D, aumentan paulatinamente a lo largo de la gestación, hasta valores promedio superiores a los 1000 ng/dL.¹⁶ Así tiene documentado,^{3,17} el aumento de los dímeros D en las pacientes con las expresiones más severas de la preeclampsia. Sin embargo, la asociación observada en las pacientes con preeclampsia, son valores discretamente más bajos de dímeros D, difieren de lo informado en la literatura.^{18,19} Esta asociación puede reflejar el aumento de la coagulabilidad y de la respuesta fibrinolítica compensatoria que se observa durante el trabajo de parto y el puerperio inmediato en pacientes sin patología agregada,^{4,5} que puede igualar o superar la condición hemostática de la paciente preecláptica, pero sin las alteraciones hipertensivas características.

Es evidente que la activación de los sistemas de hemostasia no son los causantes de la preeclampsia, pero es indudable que contribuyen a las manifestaciones de obstrucción y trauma de la microvasculatura, que se expresan clínicamente al afectar riñón, hígado o cerebro.⁹

La intensidad de la expresión del estado trombofílico, está directamente relacionado en ciertos grupos de pacientes con manifestaciones clínicas más severas de la preeclampsia;²⁰ variando desde alteraciones normales o esperadas para la embarazada hasta los datos consistentes de coagulación intravascular con fibrinólisis secundaria observadas en el síndrome de HELLP.²¹

Aunque no se pudo establecer diferencia alguna en la cuan-

tificación de las plaquetas circulantes, los cambios plaquetarios identificados en las pacientes con preeclampsia, incluyen la trombocitopenia, hasta en el 15% de las pacientes,²² con recuperación máxima entre el tercero y cuarto día del puerperio. Igualmente se han informado alteraciones en las pruebas de función plaquetaria, con prolongación del tiempo de sangrado y disminución del factor 3 plaquetario.²³ La trombocitopenia se asocia a trastornos más intensos en los resultados de laboratorio, especialmente prolongación de los tiempos de coagulación y disminución del fibrinógeno; inclusive se ha empleado como predictor de la evolución intraparto en pacientes con preeclampsia severa o con síndrome de HELLP.¹⁶

El factor de von Willebrand muestra aumento progresivo y paulatino, como parte de la respuesta compensatoria durante la gestación normal, condición que no se modifica en las mujeres con preeclampsia.¹⁹ El aumento en las concentraciones del FvW, es independiente de la presencia de trombocitopenia en estas pacientes.

La participación de la fibronectina en la preeclampsia, aún no está bien definida, aunque parece ser útil en el laboratorio para predecir, con semanas de anticipación el desarrollo de preeclampsia hacia el final del embarazo.^{24,25} Nuestros resultados señalan que las pacientes con preeclampsia severa, muestran valores más elevados de fibronectina plasmática asociadas a cuentas plaquetarias más bajas, esta situación junto con el aumento de la concentración plasmática de fibronectina y la relación inversa con los valores del FvW, asociados

al aumento de la TAS y TAM, reflejan los efectos del daño endotelial, con mayor efecto proagregante y vasopresor.²⁶

Los cambios asociados al aumento de la TAD, fueron diferentes, pues directamente se presentó mayor evidencia de fibrinólisis (dímeros D aumentados) y fibronectina elevada, con disminución en los valores de los inhibidores de la coagulación.^{25,27} Estos cambios pueden traducir la relación existente entre la mayor intensidad de la hipertensión arterial, que se asocia a cambios que reflejan un estado trombotico activo compensado.^{3,27}

Estas asociaciones no establecen una relación de causalidad, aunque permiten integrar un

concepto global de los cambios en la paciente con preeclampsia. El aumento en los valores de hemoglobina coincide con el aumento de la presión arterial media y consecuentemente con cuentas plaquetarias más bajas.² El aumento de la fibronectina plasmática, se establece con mayor probabilidad trombotica por la disminución de la proteína C y hemoconcentración.²⁴

En conclusión, se observa que en la preeclampsia, hay mayor hemoconcentración, con caída en el sistema de inhibidores de la coagulación (proteína C), sin respuesta fibrinolítica compensatoria (dímeros D más bajos) y mayor efecto vasopresor (fibronectina).

Estos cambios observados son diferentes, dependiendo de la estratificación en la presión arterial. La presión arterial sistólica y media, se expresan por cambios hemodinámicos (hemoglobina y fibronectina), mientras que el aumento en la presión arterial diastólica expresa un estado trombotico activo compensado. Las diferencias en los valores de las pruebas de laboratorio, no son una mera coincidencia estadística,^{1,26} pues reflejan un impacto diferente sobre los mecanismos de la coagulación y fibrinólisis según la severidad de la tensión arterial o estratificación clínica de la preeclampsia.

■ REFERENCIAS

- Baptista GH, Rosenfeld MF. Cambios en el mecanismo de la hemostasia durante el período grávido-puerperal. En: Manual de Hemostasia y trombosis. Eds. Martínez MC Quintana GS. Editores. México. Editorial Prado, 1996; 281-306.
- Prieto JA, Mastrobattista JM, Blanco JD. Coagulation studies in patients with marked thrombocytopenia due to severe preeclampsia. *Am J Perinatol* 1995; 12: 220-2.
- Schneider DM, von Tempelhoff GF, Henric B, Heilmann L. Maternal and cord blood hemostasis at delivery. *J Perinat Med* 1997; 25: 55-61.
- Gerbas FR, Bottoms S, Farag A, Mammen EF. Changes in hemostasis activity during delivery and the immediate postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1158-63.
- Bremer HA, Brommer EJ, Wallenburg HC. Effects of labor and delivery on fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 163-8.
- Perry KG, Martin JN. Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 338-50.
- Jansson JH, Johansson B, Boman K, Nilsson TK. Hypofibrinolysis in patients with hypertension and elevated cholesterol. *J Intern Med* 1991; 229: 309-16.
- Kafer A, Bruch JF, Nguyen G, He CJ, Delarue F, Flahault A, y col. Increased placental antifibrinolytic potential and fibrin deposits in pregnancy hypertension and preeclampsia. *Lab Invest* 1996; 74: 253-8.
- National High Blood Pressure Education Program. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689-1712.
- Scheffer WC. Statistics for health professionals. Reading, Mass. Ed Addison Wesley Pub Co. USA. 1984; 179.
- Goodlin RC, Dobry CA, Anderson JC, Woods RE, Quaipe MK. Clinical signs of normal volume expansion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 1001-007.
- Allen JY, Tapia-Santiago C, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36: 81-5.
- Faden D, Tincani A, Tanzi P, Spatola L, y cols. Anti-beta-2-glycoprotein I in a general obstetric population; preliminary results on prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-beta-2-glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 37-42.
- Marzuch K, Dietl J, Korte K, Schnaidt M. Thrombocytopenia in the HELLP syndrome is not due to platelet-associated IgG (PAIgG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 45: 107-12.
- Jansson JH, Johansson B, Boman K, Nilsson TK. Hypofibrinolysis in patients with hypertension and elevated cholesterol. *J Intern Med* 1991; 229: 309-16.
- Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 14-8.
- Terao T, Maki M, Ikenoue T, Gotoh K, Murata M, Iwasaki H et al. The relationship between clinical signs and hypercoagulable state in toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 31: 74-85.
- Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 235-8.
- Thorp JM Jr, White GC, Moake JL, Bowes WA Jr. Von Willebrand factor multimeric levels and patterns in patients with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 163-7.
- Bremm K, Blomback M. Hemostatic abnormalities may predict chronic hypertension after preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 20-6.
- Furushashi M, Oda H, Imai N. HELLP syndrome after the improvement of coagulation and fibrinolysis parameters in severe preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 52: 279-80.
- Noguera-Sánchez MF, Ayala Barahona T, Arredondo Soberón F, Morgan MA. Observations on pre-eclampsia-eclampsia and advances in the evolution of some laboratory test. *Ginecol Obstet Mex* 1997; 65: 300-4.

23. Katz VL, Thorp JM Jr, Rozas L, Bowes WA Jr. The natural history of thrombocytopenia associated with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 1142-3.
24. Calvin S, Weinstein L, Witte MH, Finley PR. Plasma levels of fibronectin and prostacyclin metabolite in peripartum preeclamptic women. *Am J Perinatol* 1990; 7: 125-9.
25. Cadroy Y, Grandjean H, Picon J, Després R, Berrebi A, Boneu B. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 416-20.
26. Chordá C, Páramo JA. Endotelio vascular: Fisiopatología y participación en la trombogénesis. *Sangre* 1995; 40: 491-98.
27. Saleh AA, Bottoms SF, Gerbasi FR, Mammen EF. Hemostasis and diagnosis of preeclampsia. *Thromb Res* 1994; 75: 163-71.

β -Endorfinas y el aparato reproductor masculino

■ Q.F.B. María Ester Morales Martínez*; Dra. Nieves Pedrón*

■ RESUMEN

Desde la antigua China ya se conocía el uso del opioide con fines terapéuticos, y fue en 1975 cuando Hughes y colaboradores identificaron dos pentapéptidos endógenos con potente actividad opioide la Leu-enkefalina y la Met-enkefalina, a partir de entonces a las β -Endorfinas se les han implicado en una gran variedad de funciones biológicas. Se les ha detectado en testículo, vesículas seminales y próstata de varias especies animales y se ha visto que ejercen un efecto paracrino entre células de Leydig y de Sertoli, así mismo inhiben la liberación basal de LH en el hombre. En esta revisión se señala de una forma muy general los lugares de localización y sitios de producción de β -Endorfinas, así como su participación en la fisiología del aparato reproductor masculino, por último se menciona la metodología con la que se cuenta para su identificación y cuantificación en plasma sanguíneo y semen.

(Morales M. M. E., y col. β -Endorfinas y el aparato reproductor masculino. Ginec Obst Mex 1999; 67: 183)

■ SUMMARY

In the antique Chinese culture, it was already known about opioide

for therapeutic usage. On 1975, Hughes et al., identified two endogen pentapeptides with potent opiate activity Leu-enkephalin and Met-enkephalin, ever since β -Endorphin have been considered involucrated in many biological functions. β -Endorphin have found in testis, seminal vesicle and prostate in different species. It has been observed a paracrine effect between in Leydig and Sertoli cells and inhibit the basal release of LH in man by inhibiting its pulsatile discharge. In this paper is discussed, in a general way, localization and production sites of β -Endorphin especially their participation in male reproductive tract-physiology. Finally, it is mentioned the experimental methodology to identify and quantify β -Endorphin in blood plasma and semen.

(Morales M. M. E., y col. β -Endorphin and the male reproductive apparatus. Ginec Obst Mex 1999; 67: 183)

Desde la antigua China ya se conocía el uso de opioides con fines terapéuticos o mágico-religiosos. En 1906 Sertuner aisló el ingrediente activo del opio "la morfina".¹

Pert y Snyder informaron la existencia de receptores específicos para los péptidos opioides endógenos en el Sistema Nervioso

Central (SNC), observando que estos no tienen una distribución uniforme.² Hughes y col. informaron la identificación, purificación y síntesis de dos pentapéptidos que tienen acciones semejantes a la morfina la Metionina-enkefalina (Met-Enkefalina) y Leucina-enkefalina (Leu-Enkefalina); observando que la Met-enkefalina tiene la misma secuencia de aminoácidos que la β -Lipotropina (β -LPH), la cual se informó 10 años antes, obtenida de extractos hipofisarios.³ Bradbury y col. informaron que la fracción carboxilo terminal de la β -LPH, tiene actividad analgésica, así como una alta afinidad por los receptores cerebrales a la morfina.⁴ En 1976 Guillemin y col., aislaron de hipotálamo e hipófisis de cerdo la molécula de la α -Endorfina elucidando la estructura primaria de ésta; señalando que la Met-enkefalina es el pentapéptido N-terminal de la α -END y que esta endorfina tiene la misma secuencia tirosina 61 y treonina 76 de las β -LPH hipofisarias.⁵

En 1977 Mains, Eipper y Ling utilizando células tumorales de hipófisis de ratón purificaron una proteína de 31 kilodaltones (k) la cual puede ser fragmentada en una molécula de 23 k que corresponde a ACTH y otra de 11.7 k que son las endorfinas.⁶ En 1984 Pintar y col. caracterizaron y localizaron en

* Unidad de Investigación Médica en Biología de la Reproducción. Coordinación de Investigación Médica. División de Investigación Biomédica. Gineco 4 "Luis Castelazo Ayala" IMSS, México D.F.

el testículo de la rata adulta el mRNA de la POMC.⁷

Los péptidos opioides endógenos (POE) pueden ser reguladores importantes de la secreción de gonadotropinas a través de la modulación de la liberación pulsátil de GnRH.⁸ En un informe recién publicado por Pedrón (1997) se menciona el papel importante de los POE en la fisiología del eje hipotálamo hipófisis testículo, señalando el funcionamiento de éstos durante la maduración puberal masculina así como la alteración que éstos sufren en algunas patologías (Hipogonadismo-hipogonadotrópico, Síndrome de Kallman, Klinefelter y pacientes agonadales).⁹

Con los antecedentes señalados se dio pauta a mayores estudios con los que se vio que las β -Endorfinas están implicadas en una gran variedad de funciones biológicas que incluyen: el comportamiento sexual, la movilidad gastrointestinal, el gasto cardiovascular, la función respiratoria, reproductiva y la modulación al dolor.¹⁰

Es de nuestro interés el señalar al endocrinólogo de forma breve los avances que se tienen en estructura, localización, producción, función y metodología para identificar y cuantificar las β -Endorfinas, específicamente en el aparato reproductor masculino, ya que como se verá tiene gran importancia endocrinológica y por lo tanto reproductiva.

Precursores de péptidos opioides

Tres familias diferentes de péptidos opioides endógenos se pueden encontrar como moléculas precursoras, cada una secretada por diferentes genes y éstos son:

1. Pro-opiomelanocortina (POMC)
2. Pro-dinorfina o proencefalina b (PRO-DIN)
3. Proencefalina A (PRO-ENC)

Pro-opiomelanocortina. Es un precursor común de la β -Endorfina, Adrenocorticotropina (ACTH), β -Lipotropina (LPH), α -Hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH) y péptidos bioactivos relacionados. La β -LPH se fragmenta en α -LPH y β -END.

Prodinorfina o Proencefalina B. De esta molécula se produce la Leu-encefalina, la dinorfina A, la dinorfina B, la α -neoendorfina y la β -neoendorfina.

Proencefalina A. es una fuente que da origen a cuatro copias de Metencefalina, una Leu-encefalina, un heptapéptido (Metionina-Encefalina-Arginina-fenilalanina), y un octapéptido (Metionina-Encefalina-Arginina-Glicina-Leucina) (figura 1).¹⁰

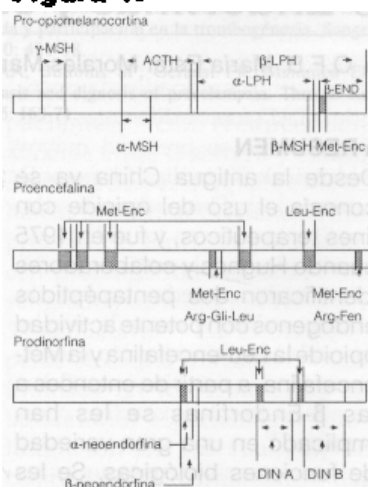
Localización

En 1980 Sharp y col., demostraron la presencia de β -END en el testículo, las vesículas seminales y la próstata de la rata macho.¹¹ En 1982 Tsong y col. por inmunotinción encontraron a las β -END en células de Leydig de cinco especies de mamíferos (rata, ratón, cuyo, conejo y hamster).¹²

Margioris observó que la β -END inmunoreactiva, es la que se encuentra en mayor cantidad en el testículo de la rata macho.¹³ Mientras que por inmunotinción se le localizó en pacientes con el Síndrome de Klinefelter, y en pacientes con postorquitis tubular.¹⁴

Fabbri detectó la presencia de receptores a opioides en las células de Sertoli, lo cual sugirió que estas células pueden ser la célula blanco

Figura 1.



Representación esquemática de 3 familias de péptidos opioides endógenos, como moléculas precursoras. Tomado del libro *Brain opioid systems in reproduction*.⁸

de los opioides testiculares. Posteriormente en estudios *in vitro* con células de Sertoli en cultivo y en presencia de β -END se observó aumento de receptores, lo que demuestra una regulación de dichas células sobre su propio receptor, lo cual apoya la hipótesis de que hay factores peptídicos que están involucrados en la comunicación entre células de Leydig y de Sertoli.¹⁵

Li demostró que en los macrófagos del tejido intersticial del testículo de rata adulta hay β -END, señalando la importancia de este hallazgo ya que los macrófagos son una fuente potencial de β -END en las células testiculares.¹⁶ Estudios realizados en semen de humanos indican que hay grandes cantidades de β -END inmunoreactiva,¹⁷ así como otros metabolitos (Met-encefalina, calcitonina).¹⁸⁻²⁰ Además se demostró que la

calcitonina y las β -END pueden actuar como inhibidores de la movilidad del espermatozoide en dicho estudio se sugiere que estas sustancias presentes en el plasma seminal son sintetizadas en su gran mayoría en el tracto del aparato reproductor masculino.¹⁸ Gratzkowki en otro estudio con espermatozoides de donadores sanos valoró la correlación entre β -END, calcitonina y movilidad espermática, pero no encontró correlación alguna.²⁰

Sitios de producción

Tsong y col., observaron que la hipofisectomía en ratas macho no modifica la presencia de β -END y ACTH en el citoplasma de células de Leydig, y en el epitelio del epidídimo lo cual indica que estos péptidos se producen *in situ*.¹²

Fabbri y col. demostraron la producción de β -END por las células de Leydig fetales *in vitro* y que la estimulación aguda de estas células con hCG aumentan la secreción de β -END, proponiendo que las células de Leydig y β -END pueden tener efecto paracrino que contribuye al estado de quiescencia del testículo en la infancia y para la maduración sexual y que están involucradas en la modulación de la función tubular durante la vida adulta.²¹

Función

Gerendai y col., informaron que los opioides intratesticulares ejercen un efecto supresor sobre el crecimiento de las células de Sertoli y la secreción de la proteína transportadora de andrógenos en la rata, y que estos péptidos pueden modular la secreción de testosterona en las células de Leydig.²²

Dave y col., identificaron receptores específicos de alta

afinidad, capaces de unirse a β -END en una variedad de tejidos que incluyen el testículo en ratas macho adultas, estos receptores no estuvieron presentes en la próstata. Cuando la β -END ocupa estos receptores en membranas hepáticas estimula el sistema adenilciclase, lo cual sugiere que las acciones periféricas de β -END son mediadas vía cAMP.²³

Morris y col., estudiaron el efecto de la β -END sobre la secreción de inhibina, hormona producida por las células de Sertoli mediante el estímulo de la FSH la cual regula la producción de andrógenos por las células de Leydig. La β -END regula la secreción de inhibina por competencia del receptor de FSH acoplado a la adenilciclase.²⁴

Blum y Roberts realizaron un estudio en ratas macho normales y castradas midiendo niveles de mRNA a POMC en hipotálamo medio basal con y sin reemplazo de testosterona, para demostrar si estos cambios en el contenido de β -END hipotalámica son secundarios y cambios en la biosíntesis de β -END, se encontró que el reemplazo hormonal después de dos a cuatro semanas de la castración reduce significativamente los niveles de mRNA a POMC lo que indica que los esteroides sexuales tienen un

efecto inhibitorio sobre la biosíntesis de POMC en el hipotálamo medio basal.²⁵

Fabbri y col., describen que el sistema de péptidos opioides endógenos controlan múltiples sitios ya que un mismo péptido puede ser identificado en diferentes tejidos secretores y en el SNC. Los POE inhiben la función reproductiva actuando a nivel del SNC, estos inhiben la secreción de gonadotropinas en roedores y humano por inhibición de la liberación de GnRH y tienen acciones inhibitorias a nivel de la hipófisis, actuando en los sitios de unión específicos sobre el gonadotropo, además cuando se producen en el aparato reproductor masculino tienen un efecto local y paracrino.²⁶

En hombres normales la acción de retroalimentación negativa de los andrógenos está íntimamente acoplado a la vía de los POE, el acoplamiento funcional está expresado a nivel del pulso hipotalámico generador de GnRH y su consecuente acción sobre la hipófisis regulando la actividad pulsátil de LH. Mientras que la administración de antagonistas específicos de los receptores opiáceos (naloxona) aumentan la liberación de LH. Este acoplamiento fisiológico está alterado en algunas patologías como en el

Tabla I

Valores normales de β -END en plasma sanguíneo y semen en individuos sanos

Plasma Sanguíneo	Fluido seminal	Método	Sexo	Edad (años)	Referencia
2.8 $\pm$ 0.4 fmol/ml	12.9 $\pm$ 1.2 fmol/ml	RIA	M	25-35	18
<1.4-1.7 pmol/L		IRMA	M		33
32 $\pm$ 2 pg/ml	308 $\pm$ 122 pg/ml	RIA	M		19

RIA-radioinmunoanálisis, IRMA-análisis inmunoradiométrico M- sexo masculino.

hipogonadismo hipogonadotrópico, síndrome de Kallman, pacientes agónadales.

En los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico y con el síndrome de Kallman la administración de naloxona no modifica las concentraciones séricas de LH en condiciones basales, lo mismo sucede con pacientes agónadales con un cuadro típico de hipogonadismo hipogonadotrópico.⁹

En la tabla I se presentan los valores normales de β -END en plasma sanguíneo y fluido seminal, así como el método que se usó para su determinación.

Identificación y cuantificación

En los últimos años se han publicado artículos haciendo referencia sobre la identificación y cuantificación de β -END.

Dependiendo del material biológico a estudiar (tejido, sangre, semen, etc.) serán los pasos que se sigan para su análisis. Si es un tejido se necesita realizar un homogeneizado del mismo para su extracción con solventes.¹³ Si es sangre a la muestra tomada se le adiciona inhibidores de proteasas (EDTA+Aprotinina) para evitar la degradación de la β -END.²⁷ Si es semen se somete a ebullición la muestra tratada con ácido acético de acuerdo al método recomendado por Sharp y Pekary^{17,18} o someterlo a centrifugación (15000 rpm/30 min a 0°C).²⁸

El siguiente paso sugerido es separar la β -END de otras moléculas por métodos cromatográficos.¹⁷ Algunos estudios han usado columnas con sephadex G-50 y en otros octadecasil silica (SEP-PAK). Los Sep-pak son pequeños

cartuchos comúnmente usados en separaciones de estos péptidos, hacen que la separación sea sencilla, y a partir de 2 ml de plasma humano extraer la β -END, Met-enkefalina y Leu-enkefalina usando el sistema de ácido acético glacial metanol.²⁷ Otro método utilizado en la cromatografía de líquido de alta resolución (HPLC) usando como fase estacionaria columnas de fase reversa C18 y como fase móvil acetonitrilo-fosfato monopotásico con una velocidad de flujo de 1 ml/min.²⁹ Algunas ocasiones acoplan el eluido del Sep-pak al HPLC para conseguir una mayor separación entre las β -END y las β -LPH. El HPLC puede ser un método cuantitativo si se acopla a espectrofotometría de masa permitiendo una sensibilidad en el orden de los femtomoles.³⁰

Otro método de separación que empezó a utilizarse en los años 80 por Jorgeson y Luckas con alta resolución es la Electroforesis de Zona Capilar (CZC) en la que se usan capilares de vidrio muy estrechos (< 100 μ m D.I). Este método tiene sensibilidad, selectividad y rapidez en el análisis, sin embargo apenas está en fase de estandarización para la determinación de neuropéptidos.³¹

Una vez que se ha identificado el péptido (β -END) se procede a su cuantificación, los métodos más usados son el Radioinmunoensayo (RIA)³² y en menor proporción el Análisis Inmunoradiométrico (IRMA) en el que no es necesario realizar ni extracción previa ni cromatografía, su sensibilidad es similar al RIA.³³

Cabe mencionar otros métodos muy importantes como son los histoquímicos que han permitido ver la presencia de las β -END³⁶ y una variante de éstos lo es el Análisis de Placa Hemolítica Reversa (RHPA).

■ CONCLUSIÓN

Las β -Endorfinas son péptidos implicados en una gran variedad de funciones biológicas entre ellas la reproducción. La mayor parte de las investigaciones se han enfocado al aparato reproductor femenino, en este caso, se da a conocer la función de β -Endorfinas en el aparato reproductor masculino en donde son localizadas en el testículo, específicamente en las células de Leydig y sus receptores en las células de Sertoli, lugar donde hay un efecto paracrino, además se sugiere que juegan un papel en la movilidad del espermatozoide y modulan la secreción de testosterona. Con respecto a las pruebas de identificación y cuantificación se vio que el método más usado es el RIA y en ocasiones el IRMA, es importante que el endocrinólogo conozca que esta metodología puede estar a su alcance para poder entender mejor la patología de aquellos pacientes que cursen con un hipogonadismo hipogonadotrópico o hipogonadismo hipogonadotrópico. Con lo señalado se hace relevante el conocimiento de la participación de las β -Endorfinas en la fisiología de la reproducción ya que es muy posible sean una de las causas de diferentes patologías reproductivas.

■ REFERENCIAS

- Brownstein MJ. A brief of opiates, opioide peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5291-539.
- Pert CB, Snyder SH. Opiate Receptor. Demonstration in Nervous Tissue. *Science* 1973; 179: 1011-4.
- Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA y Morris HR. Identification of two Related pentapeptides from brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258: 577-9.
- Bradbury AF, Smyth DG, Snell CR, Birdsall NJM, Hulme EC. *Nature (London)* 1976; 260: 793-5.
- Guillemin R, Ling N, Burgus R. Endorphines, peptides d'origine hypothalamique et neurohypophysaire à activité morphinomimétique. Isolement et structure moléculaire de l'endorphine. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris* 1976; 282: 783-789.
- Mains R, Eipper BA, Ling N. Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74 (7): 3014-8.
- Pintar JE, Schachter BS, Herman AB, Durgierian S, Krieger DT. Characterization and localization of proopiomelanocortin messenger RNA in the adult rat testis. *Science* 1984; 225: 632-4.
- Grossman A, Mout PJA, Gaillard RC, Delitala G, Toff WD, Rees L, Besser GM. The opiod control of LH and PSH release effects of a met-enkephalin analogue and naloxone. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 41-47.
- Pedron NN. Interacción de los péptidos opiodes endógenos con la función del eje hipotálamo-hipófisis-testículo. *Ginecol Obs de Méx* 1997; 65: 266-70.
- Herz A, Almeida OFX. Mechanisms of opioid modulation of nociception relevance to neuroendocrinology. *Brain opiod systems in reproduction*. Oxford Science publications. Oxford New York. Toko p. P. 1989; 343-355.
- Sharp B, Pekary E, Meyer NV, Hershman JM. B-Endorphin in male rat reproductive organs. *Biochem Bioph Res Commun* 1980; 95(2): 618-623.
- Tsong SD, Phillips DM, Hahn N, Krieger D, Bardin W. B-END is present in the male reproductive tract of five species *Biol Reproduc* 1982; 27: 755-764.
- Margioris AN, Liotta AS, Vaudry LH, Bardin W. Characterization of immunoreactive proopiomelanocortin-related peptides in rat teste. *Endocrinol* 1983; 113(2): 663-671.
- Spera G, Benedetto E, Palaschi P, Fabbri A, Lauro GyBiolotti M. Immunohistochemical localization of b-END in hyperplastic interstitial tissue of the human testis. *J Androl* 1988; 9: 78-81.
- Fabbri A, Tsai-Morris CH, Luna S, Fraioli F, Dufau ML. Opiate receptors are present in the rat testis identification and localization in sertoli cells. *Endocrinology* 1985; 117(6): 2544-6.
- Li H, Hedger MP, Clements JA, Risbridger GP. Localization of immunoreactive b-END and adrenocorticotrophic hormone and pro-opiomelanocortin mRNA to rat testicular interstitial tissue macrophages. *Biol Reprod* 1991; 45: 282-9.
- Sharp B, Pekary E. B-Endorphin 61-91 and other b-Endorphin-immunoreactive peptides in human semen. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52(3): 586-8.
- Fraioli F, Fabbri A, Gnassi L, Silvestroni L, Moretti C, Redi F, Isidori A. β -Endorphin, Met-enkephalin, and Calcitonin in human semen. Evidence for a possible role in human sperm motility. *Ann NY Acad Sci* 1984; 438: 365-70.
- Davidson A, Vernesh M, Paulson RJ, Graczykowsky JW, Lob R. Presence of immunoreactive β -END and calcitonin in human seminal plasma and their relation to sperm physiology. *Fertil and Steril* 1989; 51(5): 878-80.
- Graczykowski JB, Vernesh M, Siegel M. S. Absence of Direct effect of Beta-Endorphin and calcitonina of human sperm motility. *Archiv Androl* 1990; 24: 121-4.
- Fabbri A, Knox G, Buesco E, Dufau L. β -Endorphin production by the fetal leydig cell regulation and implications for paracrine control of sertoli cell function. *Endocrinol* 1988; 122(2): 749-55.
- Gerendai I, Shaha Ch, Gunsalus GL, Bardin CW. The effects of opioid receptor antagonists suggest that testicular opiates regulate sertoli and leydig cell function in the neonatal rat. *Endocrinol* 1986; 118(5): 2039-44.
- Dave JR, Rubinstein N, Eskay RL. Evidence that β -Endorphin binds to specific receptors on rat peripheral tissues and stimulates the adenylate cyclase-adenosine, 3', 5'-Monophosphate system. *Endocrinol* 1985; 117(4): 1389-96.
- Morris PL, Vale WW, Bardin W. β -Endorphin regulation of FSH-stimulated inhibin production is a component of a short loop system in testis. *Biochem Bioph Res Commun* 1987; 148(3): 1513-1519.
- Blum M, Roberts JL, Wardlaw SL. Androgen regulation of proopiomelanocortin gene expression and peptide content in the basal hypothalamus. *Endocrinol* 1989; 124(5): 2283-7.
- Fabbri A, Jannini EA, Gnassi L, Ulisses S, Moretti C, Isidori A. Neuroendocrine control of male reproductive function the opiod system as a model of control at multiple sites. *J Steroid Biochem* 1989; 32(113): 145-150.
- Bathena SJ, Smith PM, Kennedy BW, Voyles NR, Recant L. Simultaneous extraction of β -Endorphin and leu and met-enkephalins from human and rat plasma *Life Sciences*. 1989; 45: 901-6.
- Singer R, Bruchis S, Sagiv M, Allalouf Levinsky H, Kaufman. β -Endorphin and calcitonin in human semen. *Arch Androl* 1988; 23: 77-81.
- Monger LS y O'Hill CJ. Reversed-phase chromatographic behaviour of β -Endorphin; evidence of conformational change. *J Chromat* 1992; 595: 125-35.
- Voyksner RD, Chen DC, Swaisgood. Optimization of immobilized enzyme hydrolysis combined with High-Performance liquid chromatography/thermospray mass spectrometry for the determination of neuropeptides. *Anal Biochem* 1990; 188: 72-81.
- Lee HG, Desiderio DM. Capillary zone electrophoresis of synthetic opiod and tachykinin. *J Chromatogr A*. 1994; 666: 271-83.
- Kikuchi K, Tanaka M, Abe K, Yamaguchi K, Kimura S, Adashi I. Rapid and specific radioimmunoassays for b-Endorphin and β -Lipotropin in affinity-purified human plasma. *J Clin Endocrinol Metabol* 1984; 59(2): 287-92.
- Gibson S, Crosby SR, White A. Discrimination between b-Endorphin and β -Lipotropin in human plasma using two-site immunoradiometric assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 78(4): 835-41.

Brecha aniónica en asfixia perinatal

■ *Dr. Arturo Vargas-Origel; *Dra. Ilsi Murillo Rangel

■ RESUMEN

Evaluar la utilidad de la brecha aniónica (BA) en el diagnóstico de la asfixia perinatal (APN), así como la relación de la BA con el pH sanguíneo de arteria umbilical y con la evolución final del neonato. Se estudiaron 62 neonatos a quienes se les tomó gasometría de la arteria umbilical en los primeros 15 minutos de vida y se les midió en forma simultánea sodio, cloro y potasio séricos. La BA se calculó con la siguiente fórmula: $BA = (Na + K) - (Cl + HCO_3^-)$. Se formaron dos grupos de pacientes en función del pH; cuando este fue igual o menor a 7.10 se asignaron al grupo de APN ($n=22$) y el grupo control fueron los neonatos con pH mayor ($n=40$). También se dividió el total de neonatos en vivos y muertos para comparar entre ellos el valor de la BA. El análisis de los datos se realizó con pruebas de comparación de medias, índice de correlación de Pearson y con el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo para una prueba diagnóstica. Los dos grupos de APN y control, fueron similares en edad gestacional, peso y electrolitos séricos. Hubo diferencia significativa en la calificación de Apgar al minuto (4 para APN y 5.5 para el control) y a los cinco

minutos (6 y 7.5 respectivamente), así como en el pH (6.89 ± 0.20 contra 7.25 ± 0.06) y la BA (23.4 ± 8.1 contra 13.9 ± 3.1). Se tomó a 20 mEq/L para definir normalidad de la BA; su sensibilidad para diagnosticar APN fue de 0.81, la especificidad de 0.52, el valor predictivo positivo de 0.48 y el negativo de 0.84. De 37 neonatos con valor superior a 20 mEq/L, fallecieron 11, mientras que de los 25 con una cifra menor hubo cuatro defunciones, sin diferencia significativa al comparar estos grupos. De los 62 pacientes hubo 47 vivos y 15 defunciones, entre los cuales no hubo diferencia en la BA, Apgar, edad gestacional o electrolitos séricos; si la hubo respecto al peso ($p < 0.05$), el pH ($p < 0.005$) y bicarbonato ($p < 0.001$), los cuales fueron mas altos en los recién nacidos que sobrevivieron. No hubo correlación significativa de la BA con el pH, si se encontró para el HCO_3^- ($r = 0.33$, $p < 0.01$), sodio ($r = 0.22$, $p < 0.01$) y Cloro ($r = 0.33$, $p < 0.001$). Por los resultados previos, se puede concluir que la cuantificación de la BA es un método poco sensible e inespecífico para el diagnóstico de la asfixia en el neonato, sin una correlación significativa con el pH de la arteria umbilical al nacimiento y no es un indicador pronóstico de la evolución final del paciente.

(Vargas O. A., y col. Brecha aniónica en asfixia perinatal. Ginec Obst Mex 1999; 67: 188)

■ SUMMARY

The aim of this study was to assess the usefulness of the anion gap (AG) for the diagnosis of Perinatal Asphyxia (PA), as well as to evaluate the relation of AG with umbilical artery cord pH and the outcome of the newborn. We studied 62 infants in whom umbilical artery blood gases were obtained within the first 15 minutes of life. Serum sodium, chloride and potassium were simultaneously measured. AG was calculated according to the following formula: $(Na + K) - (Cl + HCO_3^-)$. Patients were divided in two groups depending on their pH values. Infants with a pH of 7.10 or less, were assigned to the PA group ($n = 22$); infants with a cord pH higher than this value, were taken as a control group. Additionally, the total group of patients was divided in survivors and non-survivors. Statistical analysis was done with mean comparison tests, Pearson's correlation index, and the sensitivity, specificity and predictive values, positive and negative were calculated for a diagnosis test. Both groups were similar in gestational age, birthweight and

* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica Hospital de Gineco-Pediatría No. 48, Instituto Mexicano del Seguro Social León, Gto.

serum electrolytes. There was significant difference in the Apgar score at one (4 vs 5.5 for PA and control group respectively) and five minutes (6 vs 7.5 respectively), as well as in the pH (6.89 ± 0.20 vs 7.25 ± 0.06) and the anion gap (23.4 ± 8.1 for PA group vs 13.9 ± 3.1 in control group). 20 mEq/L was considered as the cut-off point for AG normality. The sensibility of the test for diagnosis PA was 0.81, specificity 0.52, positive predictive value 0.48 and negative predictive value 0.84. From 37 infant newborns with a higher value than 20 mEq/L, were 11 nonsurvivors, than from 25 with a lowest measurement was 4 nonsurvivors, without statistically difference between these groups. From the total of 62 patients, were 47 survivors and 15 nonsurvivors, without difference between them in their AG, Apgar score, gestational age or serum ions. We did find statistically significant differences regarding birthweight ($p < 0.05$), pH ($p < 0.05$), and bicarbonate ($p < 0.001$), all these values were higher in the survivors infants. No significant correlation was found between AG and pH, however was positive correlation between AG and HCO_3^- ($r = 0.33$, $p < 0.01$), sodium ($r = 0.22$, $p < 0.01$) and chloride ($r = 0.33$, $p < 0.001$).

(Vargas O. A., y col. Anion gap in perinatal asfixia. *Ginec Obst Mex* 1999; 67: 188)

Conforme al principio de electroneutralidad, la suma de los cationes séricos debe ser igual a la de los aniones. La suma de los cationes

que se miden habitualmente, sodio y potasio, es superior a la de los aniones, cloro y bicarbonato; esta diferencia es la brecha aniónica (BA) y mas que un déficit, refleja la presencia de aniones que no se miden, tales como ácidos orgánicos o inorgánicos y representa la homeostasis electrolítica.^{1,2}

Una de las causas de una BA aumentada es la acidosis metabólica, dentro de las que sobresale la acidosis láctica y en adultos se ha demostrado que, igual que ocurre con el lactato sérico, los valores anormales de la BA se relacionan con una mortalidad elevada.³ Con este mismo enfoque, Salzer midió la BA en neonatos en asistencia mecánica la ventilación, desde su ingreso hasta la primera semana de estancia y encontró una BA mas alta en los recién nacidos (RN) que fallecieron y menor tanto en los sobrevivientes como en los que eran de término o de mayor edad postrnatal.¹ Aunque no era el objetivo del trabajo, encontró una correlación muy débil de la BA con el Apgar al minuto y cinco minutos, si bien el método estadístico empleado para tal evaluación no fue el correcto.

El valor normal de la BA en los adultos es de 12 mEq/L sin que haya estudios en el RN que sirvan de referencia.^{1,2} En el estudio señalado se definió, arbitrariamente, como valor normal a menos de 20 mEq/L tomando en cuenta que es el límite superior de lo normal en el adulto y los valores obtenidos de los RN sobrevivientes en dicho trabajo.¹

La causa mas común de acidosis metabólica en el RN es la asfixia, ocasionada por la glucólisis anaeróbica y acidosis láctica en respuesta a la hipoxia.^{4,5} La asfixia perinatal (APN) es un problema

muy frecuente en las salas de partos y en la unidad de cuidados intensivos neonatales, con una morbilidad y mortalidad elevada.^{6,7} Para su definición existen criterios múltiples, clínicos y bioquímicos, que han cambiado con el tiempo, sin que exista un dato clínico con la suficiente sensibilidad y especificidad para su diagnóstico;⁸ en el momento actual la APN se define por la presencia de acidosis metabólica en la gasometría tomada de la arteria umbilical en los primeros 10 a 15 minutos de edad, manifestada por un pH de 7.10 o menor.^{5,8}

La APN puede tener efectos importantes sobre órganos blanco y ocasionar encefalopatía y miocardiopatía hipóxica, insuficiencia renal aguda, enterocolitis necrosante, síndrome de aspiración de meconio, etc., por lo que conlleva, además de la morbilidad mortalidad importante, un riesgo elevado de secuelas.^{5,7} El diagnóstico correcto no sólo es importante para un tratamiento apropiado sino para prever morbilidad y actuar en consecuencia al definir si el paciente requiere vigilancia especial o no.

Hasta el momento no hay estudios que evalúen la utilidad de la brecha aniónica en el diagnóstico de APN y la correlación con el pH umbilical así como con la evolución del paciente en función de vida o muerte, que son los objetivos del presente trabajo.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 62 neonatos del Hospital de Gineco-Pediatría N° 48 del Instituto Mexicano del Seguro Social, los que por indicación médica requirieron gasometría de arteria umbilical al

momento de nacer, que incluye la medición de pH, PaO₂, PaCO₂ y el cálculo del déficit de base y bicarbonato. Se le tomó de manera simultánea una muestra de sangre para la determinación de sodio, potasio y cloro. Con esto se calculó su brecha aniónica de acuerdo a la fórmula siguiente: BA = (Na + K) - (Cl + HCO₃).

Se formaron dos grupos de RN en función del pH: cuando éste fue igual o menor a 7.10 se asignaron al grupo de APN del que fueron 22 pacientes, cuando fue mayor de 7.10 se consideraron como grupo control, con 40 neonatos.^{5,7} También se dividió al total de neonatos en vivos y muertos para comparar entre ellos el valor de la BA.

La edad gestacional se calculó por la fecha de última menstruación y la valoración de Ballard.⁹ La gasometría, que se tomó en los primeros 15 minutos de vida, se procesó de inmediato en un equipo IL-113 de calibración automática y los electrolitos sodio y potasio se midieron por fotometría con un

aparato Ciba-Corning 126 y el cloro por colorimetría.¹⁰

El análisis estadístico se hizo por las pruebas de sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo para una prueba diagnóstica, se compararon las medias con prueba de t de Student para muestras no pareadas en variables continuas y U de Mann-Whitney para variables discretas, y el índice de correlación de Pearson.¹¹

Debido a que no se hizo ninguna maniobra especial y a que no tenía implicaciones éticas, no se consideró necesario consentimiento informado del familiar para el estudio.

■ RESULTADOS

En la Tabla I se señalan las características generales de los dos grupos de neonatos, asfixiados y no asfixiados. No hubo diferencia entre ellos respecto a edad gestacional, peso y electrolitos séricos; si la hubo para calificación de Apgar al minuto, 4 para el grupo

Tabla II

Brecha aniónica en asfixia perinatal
utilidad como prueba diagnóstica

	pH > 7.10	pH < 7.10
Brecha Aniónica (mEq/L)		
> 20	18 (a)	19 (b)
< 20	4 (c)	21 (d)

Sensibilidad = (a/a+c) = 0.81

Especificidad = (d/d+b) = 0.52

Valor predictivo positivo = a/a+b = 0.48

Valor predictivo negativo = d/d+c = 0.84

de APN y 5.5 para el control, y a los cinco minutos que fueron 6 y 7.5, respectivamente ($p < 0.05$), así como para el pH (6.90 ± 0.17 contra 7.25 ± 0.06), bicarbonato (16.0 ± 5.2 mEq/L contra 20.8 ± 3.4 mEq/L) y la BA (23.4 ± 8.1 mEq/L contra 13.9 ± 3.1 mEq/L), estas tres últimas comparaciones con un valor de $p < 0.01$.

En la Tabla II se muestra la evaluación de la utilidad diagnóstica de la BA. Se tomó como valor de corte a 20 mEq/L y hubo 37 RN con cifras anormales de BA, de los que 18 tuvieron pH de 7.10 o menos (verdaderos positivos) y 19 fueron normales; de los 25 neonatos con cifras menores a 20 mEq/L, 21 tuvieron pH normal (verdaderos negativos) y cuatro lo tuvieron en cifras de 7.10 o menor. Se obtuvo una sensibilidad de 0.81, especificidad de 0.52, valor predictivo positivo de 0.48 y negativo de 0.84. De los 37 neonatos con BA de 20 mEq/L o más, 11 fallecieron (29.7%), mientras que de los 25 con BA considerada como normal, hubo cuatro defunciones (16%), sin diferencia estadística significativa en estas proporciones.

En la Tabla III se indican las características del total de neonatos, en función de la supervivencia. De los 62 RN hubo 47 vivos y 15 defun-

Tabla I

Brecha aniónica y asfixia perinatal características de los dos grupos de neonatos

Característica	Grupo control (N = 40)		Grupo APN (N = 22)		Valor DE P
	X	DE	X	DE	
Edad gestacional (sem)	38.4	2.8	37.9	4.8	NS
Peso (Kg)	3.0	0.5	2.8	0.9	NS
Apgar al min	5.5	2-7 (VE)	4	2-7 (VE)	< 0.01
Apgar a los 5 min	7.5	5-9 (VE)	6	5-9 (VE)	< 0.05
pH	7.25	0.06	6.90	0.17	< 0.001
HCO ₃ (mEq/L)	20.80	3.4	16.0	5.2	< 0.001
Brecha aniónica (mEq/L)	23.4	8.1	13.9	3.1	< 0.001
Sodio (mEq/L)	140.0	3.9	139.3	3.9	NS
Potasio (mEq/L)	5.6	1.3	6.2	1.1	NS
Cloro (mEq/L)	104.8	4.8	102.9	6.3	NS

Tabla III

Brecha aniónica en asfixia perinatal características de los neonatos de acuerdo a supervivencia

Características	Vivos (N = 47)		Muertos (n = 15)		Valor DE P
	X	DE	X	DE	
Edad gestacional (sem)	38.9	2.0	35.9	6.0	NS
Peso (Kg)	3.1	0.4	2.3	1.2	NS
Apgar al min.	5.0	2-6 (VE)	4.0	2-6 (VE)	NS
Apgar a los 5 min	7.0	5-8 (VE)	6.0	4-8 (VE)	NS
pH	7.20	0.12	6.90	0.23	< 0.005
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	20.2	3.9	15.7	5.2	< 0.001
Brecha aniónica (mEq/L)	18.2	8.0	23.9	8.1	NS
Sodio (mEq/L)	140.4	3.9	137.9	3.4	NS
Potasio (mEq/L)	5.7	1.3	5.9	1.1	NS
Cloro (mEq/L)	104.2	5.3	104.2	5.9	NS

ciones, para una mortalidad global de 24.1%, sin diferencias entre ellos respecto a la BA, edad gestacional, evaluación de Apgar o en los electrolitos séricos; si la hubo respecto al peso, 3.1 ± 0.4 Kg y 2.3 ± 1.0 Kg ($p < 0.05$), pH que fue de 7.20 ± 0.12 contra 6.90 ± 0.23 ($p < 0.005$) y bicarbonato de 20.2 ± 3.9 contra 15.7 ± 5.2 ($p < 0.001$), correspondiendo los valores mas altos a los sobrevivientes. De los 40 RN del grupo control hubo 36 sobrevivientes y cuatro fallecidos que no tuvieron diferencias al comparar las características indicadas; de los 22 RN asfixiados, 11 sobrevivieron y la otra mitad falleció, en los primeros se encontró mayor edad gestacional, 40.0 ± 1.7 sem contra 35.8 ± 3.8 sem, y peso 3.3 ± 0.6 Kg contra $2.3 - 1.0$ Kg ($p < 0.05$).

No hubo correlación significativa de la BA, la cual se manejó como variable dependiente, con el pH; si se encontró para el HCO₃⁻ ($r = 0.33$, $p < 0.01$), sodio ($r = 0.22$, $p < 0.05$) y el cloro ($r = 0.33$, $p < 0.01$).

■ COMENTARIO

En el presente trabajo, el valor promedio $\pm$ dos desviaciones estándar de la BA para los neonatos que se consideraron no

asfixiados por la cifra de pH fue de 20.1, similar a la cifra tomada en forma arbitraria como normal en un trabajo previo.¹ Con base en lo anterior se consideró conveniente tomar esa cifra como valor de corte para definir APN por la brecha aniónica. Aunque hubo diferencia estadística entre el valor de la BA para los asfixiados (23.4 ± 8.1 mEq/L) y los no asfixiados (13.9 ± 3.1 mEq/L), su variación es grande y esto debe influir para no lograr una mayor sensibilidad y especificidad de la prueba en la identificación de los neonatos con APN y tener también un pobre valor predictivo. Esto no mejoró aun con otros valores de corte de la BA ni tomando el criterio de APN por pH de 7.00 como se ha sugerido a últimas fechas.⁷ Debe, por otra parte, tomarse en cuenta que los RN del grupo control no fueron totalmente normales ya que se evaluaron por sospecha de APN y aunque ésta se descartó en función del pH, el control ideal y la definición de normalidad quizá sería un grupo de neonatos totalmente sanos.

En el estudio no se encontró la diferencia de la BA entre los

neonatos que sobrevivieron y los que no, como fue observado en un trabajo previo, pero en donde tampoco sirvió como predictor de muerte neonatal.¹ Así pues, la BA no permite diferenciar entre los pacientes que van a sobrevivir o fallecer y no hay diferencia en sus cifras tomando al grupo completo en el que hubo 47 RN vivos y 15 defunciones o haciendo la misma comparación en los subgrupos de asfixiados, de los que 11 sobrevivieron y 11 fallecieron, y no asfixiados (36 y cuatro neonatos, respectivamente). A diferencia de lo anterior, en los adultos críticamente enfermos la BA es un buen predictor de mortalidad y puede substituir en este aspecto al ácido láctico;^{2,3} también para el RN se ha sugerido que el lactato puede ser un indicador independiente de mortalidad, en particular su medición seriada, aunque no tiene una correlación directa con el pH ni con el déficit de base.¹³ De igual manera podría no haber relación estrecha de la BA con el lactato, lo que quedaría por definir. En el presente trabajo, el pH, HCO₃⁻, peso y edad gestacional parecen influir mas en el resultado final de la evolución del paciente que la BA, en particular en los neonatos asfixiados.

No hubo correlación de la BA con el pH sanguíneo y si la hubo con HCO₃⁻, Na y Cl, quizá por ser estos los elementos para el cálculo de la fórmula, las que por otra parte fueron correlaciones muy débiles y de poco significado biológico. La correlación de la BA con el bicarbonato sugiere que el descenso de este último es causado básicamente por niveles elevados de ácidos no cuantificables (o aniones no medibles), los que deben corresponder a ácidos láctico u otros ácidos orgánicos o

aminoácidos que aún en los RN normales tiene cifras mas altas que a otras edades.^{14,12}

La BA requiere para su estimación de la medición o el cálculo del HCO_3^- , lo que tiene que realizarse en un gasómetro y por tanto

no ofrece alguna ventaja de menor necesidad de equipo con relación a la prueba estándar o de oro para diagnosticar APN que es la gasometría de arteria umbilical.^{5,7}

Por lo anterior se puede concluir que la cuantificación de

la BA es un método poco sensible e inespecífico para el diagnóstico de la asfixia en el recién nacido, que no tiene correlación con el pH de arteria umbilical ni es un indicador pronóstico de la evolución final del paciente.

■ REFERENCIAS

1. Salzer HR, Aufrecht C, Weininger M. Anion gap in mechanically ventilated newborn infants within the first week of life. *Am J Perinatol* 1994; 11: 213-6.
2. Oh MS, Cumill HJ. The anion gap. *New Engl J Med* 1997; 297: 814-7.
3. Brenner BF. Clinical significance of the elevated anion gap. *Am J Med* 1985; 79: 289-96.
4. Walter JH. Metabolic acidosis in newborn infants. *Arch Dis Child* 1992; 67: 767-9.
5. Low JA. The role of blood gas and acid-base assessment in the diagnosis of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1235-40.
6. Aldana VC, Romero MS, Hernández AJ, Vargas OA. Complicaciones agudas en neonatos a término con asfixia perinatal. *Gin Obstet Mex* 1995; 63: 123-7.
7. Perlman JM. Intrapartum hypoxic-ischemic: Cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *PEDIATRICS* 1997; 99: 851-9.
8. Martin M, Paes BA. Birth asphyxia: Does the Apgar score have diagnostic value? *Obstet Gynecol* 1988; 72: 120-3.
9. Ballard J, Kasmater K, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation. *J Pediatr* 1979; 95: 769-72.
10. Henry JB. Evaluation of renal function and water, electrolyte, and acid-base balance. En Henry JB (Ed). *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Filadelfia. WB Saunders Co 1991; 131-44.
11. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Biostatística médica México. El Manual Moderno* 1993; 49: 71, 187-214, 265-82.
12. Thompson JA, Miles BS, Pennessy PV. Urinary organic acids quantitated by age groups in a healthy pediatric population. *Clin Chem* 1977; 23: 1734-8.
13. Desphande SA, Ward Platt MP. Association between blood lactate acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child* 1997; 76: F15-20.