

Carcinoma ductal *in situ* de mama

■ Dr. Víctor L. Peña-Estévez¹, Dr. Urbán Aguilar C.², Dra. Arminda Torrescano Granillo³.

■ RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es una etapa temprana y localizada del cáncer de mama. El aumento en la detección de CDIS se debe al empleo de la mamografía a gran escala. La mayoría de estos tumores se detectan por microcalcificaciones en la mastografía. Hay mucho interés en establecer una nueva clasificación patológica para el CDIS. El manejo ha sido uno de los aspectos más controvertibles en el tratamiento del cáncer mamario. Por varias décadas, la mastectomía total fue considerada el tratamiento apropiado. Actualmente, el tratamiento conservador se basa en la excisión quirúrgica del tumor con irradiación de la mama, lo cual tiene un excelente pronóstico cuando es apropiadamente tratado.

(Peña E., V. L. y col.: *Carcinoma ductal in situ de mama*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 43).

■ SUMMARY

Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) is an early, localized stage of breast cancer. The diagnosis of DCIS has increased due to the use on a large

scale of mammography. The majority of these tumors are detected on the mammography by microcalcifications. It is very important to establish a new pathologic classification. The management is one of the most controversial part in the treatment of breast cancer; for several decades total mastectomy was considered the appropriate treatment. Conservative treatment is based on the surgical excision of the tumor plus irradiation of the remaining breast. Has an excellent prognosis when properly treated.

Peña E., V. L. y col.: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 43).

El organismo mamífero está compuesto por una serie de compartimentos tisulares: membranas basales y estroma intersticial. La membrana basal tiene funciones biológicas importantes y sirve como una barrera mecánica a la invasión. Durante la transición de carcinoma *in situ* a invasor, las células neoplásicas penetran la membrana basal y entran al estroma intersticial subyacente. En la patología neoplásica de la mama existen tres condiciones malignas preinvasoras: la enfermedad de Paget, el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) y el CDIS; son tres entidades clinicopatológicas que merecen estudio y tratamiento diferentes.

En Estados Unidos el tumor que con más frecuencia se diagnosticó y la tercera causa de mortalidad por tumores malignos en 1993, fue el cáncer de mama, informándose 186 mil casos nuevos y 46 mil muertes por esta neoplasia.¹ La tasa de incidencia del CDIS en el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*, SEER) fue 7.2 por 100 mil habitantes en el periodo comprendido entre 1983-87² mientras que en México, durante el bienio 1993-94 los participantes del Registro Histopatológico de Neoplasias (RHN) captaron 12,118 casos nuevos de cáncer de mama, de los cuales 2.2% correspondieron a lesiones *in situ*.³ El cáncer invasor de mama es un fenómeno convencionalmente conocido, en el que se observa y desarrolla una serie de eventos morfológicos que van desde la hiperplasia simple, la hiperplasia atípica y carcinoma *in situ* hasta el cáncer invasor.⁴ El carcinoma *in situ* es una condición preinvasora; conceptualmente es un proceso irreversible a diferencia de la hiperplasia (típica o atípica) que sí lo es. También se entiende como un estado en el que una o varias células y su progenie han adquirido el potencial de invadir y dar metástasis. Gracias a la mamografía se avanzó en la detección de CDIS y aumentó la supervivencia de las mujeres con cáncer de

1. Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de Zona I A "Los Venados" (IMSS, Mex., D.F.).
2. Médico adscrito al servicio de Tumores Mamarios del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", IMSS, Mex., D.F.
3. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, Dirección de Enfermedades Crónicas y Degenerativas, México, D.F.

mama. La terapia adecuada de CDIS es aún controversial, estudios recientes advocan excisión y radioterapia postoperatoria como tratamiento. En este trabajo se revisan aspectos epidemiológicos, patológicos, de diagnóstico y tratamiento de CDIS.

Definición

Los términos que se usan para esta entidad además de CDIS son carcinoma intraductal y carcinoma ductal no invasor. El término carcinoma *in situ* fue introducido en un esfuerzo por definir la transición entre lesiones epiteliales benignas y el carcinoma invasor.⁵ La designación de carcinoma intraductal se refiere a un grupo altamente heterogéneo de lesiones que pueden ser tan inaparentes que sólo se observan por microscopio o bien ser detectadas clínicamente. La definición ha variado a través del tiempo; a finales de los 60 y principios de los 70 se definió como un tumor no invasivo. Haagensen se refería al CDIS cuando había invasión menor de 50% de la lesión, concepto que actualmente es obsoleto. Tavassoli lo define como una proliferación maligna del epitelio confinada a un conducto sin evidencia de invasión aparente al estroma en cortes histológicos preparados rutinariamente.⁶ Recientes estudios consideran al CDIS como "la no-infiltración actual al estroma", y la preservación de la membrana basal es *sine qua non*.⁴

El término carcinoma pre-invasor de la mama fue introducido por MacCarty en 1913, confirmado por Broders en 1932 y generalizado por Foote y Stewart en 1942, cuando describieron el carcinoma lobulillar *in situ* cuya descripción histológica consistió,

al igual que la de otros autores, "dondeno hay invasión al estroma".⁵

Según el sistema de Clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), clínicamente el CDIS debe etapificarse como TisNoMo, etapa clínica 0; en sus estudios los investigadores utilizan este sistema.

Epidemiología

En la década de los 80, con la introducción de la mamografía para el estudio de la patología mamaria, se incrementaron los hallazgos y la aceptación del CDIS como una entidad separada y diferente. La mastografía es un recurso importante en la pesquisa del cáncer mamario, ya que ofrece beneficios tan importantes como la detección de esta enfermedad maligna en etapa temprana, lo cual favorece el pronóstico y la conservación potencial de la mama con cirugía no mutilante.⁷ Antes del uso cotidiano de la mamografía, la frecuencia del CDIS era menor a 1% de todas la biopsias mamarias; comprendía menos de 5% de todas las enfermedades malignas de la mama y la relación CDIS/CLIS era 2:1; con la mastografía esas cifras se incrementaron a 6.6%, 30% y 6:1, respectivamente.⁸ El promedio de edad de las mujeres con CDIS es de 55 años. Aunque el carcinoma intraductal ocurre predominantemente en mujeres comprende 5% de todos los carcinomas mamarios en el hombre.

Los estudios para asociar CDIS con factores de riesgo son muy limitados en la literatura ya que la mayoría de las investigaciones epidemiológicas se enfocan a factores para el cáncer mamario en general pero no especialmente para CDIS; por otro lado, algunos de los estudios clínicos solamente

mencionan la frecuencia de tales factores en pacientes con dicha neoplasia. Aunque los estrógenos exógenos no están aún claramente definidos como promotores del carcinoma mamario, en diversos estudios de CDIS se ha observado el antecedente de haberlos consumido en un porcentaje de pacientes que varió entre 18 y 25%.⁹

Lo que si está bien claro es que el CDIS representa un riesgo de 15 a 25% de evolucionar a carcinoma invasor; en el estudio de Page y col. Se sugiere que el riesgo de cáncer invasor subsecuente es 11 veces más alto que en la población general; todos los carcinomas subsecuentes fueron de histología ductal y generalmente en la misma mama y cuadrante.¹⁰

Patología

Actualmente se reconocen varios tipos histológicos de CDIS: sólidos, comedocarcinoma, cribiforme, papilar, micropapilar; algunos patólogos describen la variedad mixta.⁹ Recientemente, Holland y col.¹¹ publicaron una nueva clasificación basada en características primarias (núcleo, cromatina, nucléolo y mitosis), secundarias como la diferenciación en la arquitectura, y características frecuentemente asociadas como necrosis central, necrosis celular individual (autofagocitosis), patrón de crecimiento y calcificaciones (Tabla I). Con base en esas características se clasifica el CDIS en pobre, moderado y bien diferenciado. Es claro que histológicamente el CDIS es una lesión heterogénea. Holland y col. consideran que esta nueva clasificación es más objetiva que las previas ya que aquéllas se basan solamente en el patrón de la arquitectura y la presencia o ausencia de necrosis.

Tabla I

Clasificación histológica de CDIS

Características	Pobremente diferenciado	Moderadamente diferenciado	Bien diferenciado
<i>Primarias</i>			
Núcleo	Pleomórfico +++	Pleomórfico +	Monomórfico
Cromatina	Gruesa aglutinada	Fina a gruesa	Uniforme, fina
Nucleolo	Prominente	Evidente	Insignificante
Mitosis	Abundantes	Ocasionales	Raras
<i>Secundarias</i>			
Diferenciación de la arquitectura	Ausente	Presente	Marcada
<i>Asociadas</i>			
Necrosis central	Usualmente	Variable	Ausente-mínima
Autofagocitosis	Usualmente	Focal	Ausente
Patrón de crecimiento	Sólido, pseudo-micropapilar	Todos	Micropapilar/cribiforme, sólido
Calcificaciones	Amorfas	Amorfas o laminadas	Laminadas, parecidas a cuerpos de psammoma

Fuente: Holland R., y col. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167-80.

La división de CDIS en dos grupos (comedo y no comedo) tiene sus ventajas, pero es una sobresimplificación. La palabra comedo indica necrosis, una característica que puede o no estar presente en cada grupo. Los términos CDIS de células grandes y células pequeñas también han sido usados y asociados con el vocablo sólido y no sólido respectivamente; sin embargo, también es una clasificación confusa; en cambio la propuesta por Holland y col. incluye criterios más reproducibles para la subdivisión en grupos y ha sido correlacionada con hallazgos mamográficos, marcadores tumorales y características de carcinomas infiltrantes asociados.

En el Instituto Curie,¹² el CDIS fue estudiado desde el punto de vista histológico y se encontró que 45% de ellos eran de tipo cribiforme y papilar, 7% comedocarcinomas y 48% del tipo pleomórfico o mixto clasificado de acuerdo con el patrón histológico dominante, si éste consistió en más de 60 ó 70%. En su estudio de 208 casos con diagnóstico de CDIS, Silvershtein¹³ informa un promedio de

edad de 52 años en las pacientes, 2% de bilateralidad y los siguientes porcentajes de tipos histológicos: comedocarcinoma, 50%; cribiforme, 20%; sólido, 13%; micropapilar, 10% y papilar, 0.7%. Cuando el CDIS se presentó con tumor palpable, el promedio de tamaño del tumor fue de 2.5 cm.

Patchefsky¹⁴ en un estudio de tumores mamarios realizado en el *Thomas Jefferson University Hospital*, detectados clínica o radiológicamente, encontró que 51% tuvo menos de 50 ductos comprometidos, 49% más de 50 y de éstos, 43% fueron comedocarcinomas. Contar el número de ductos en el tumor como una rutina es un método que no se correlaciona con su tamaño en la mamografía ni con la extensión del mismo en el espécimen de la biopsia. Cuando los tumores incluyeron más de 50 ductos, presentaron significativamente más porcentaje de multicentricidad, sin embargo, el tipo histológico micropapilar que comprometió menos de 50 ductos presentó 80% de multicentricidad, comparado con otros tipos. Los tumores con más de 50 ductos

tuvieron mayor proporción de focos de microinvasión y de esta manera el comedocarcinoma fue el que más alto lo tuvo (57%). Los tipos cribiforme y sólido, fueron los menos observados en este estudio y presentaron menos de 50 conductos comprometidos, menor tendencia a la microinvasión y pobre porcentaje de multicentricidad; el tipo comedocarcinoma presentó mayor necrosis central homogénea con microcalcificaciones; en cambio, en el tipo papilar se observó con más frecuencia necrosis focal. El promedio de edad de las pacientes con CDIS tipo micropapilar, comedocarcinoma, sólido o cribiforme fue 56 años, mientras que en el papilar fue de 48.5 años.

■ DIAGNÓSTICO

El CDIS puede o no generar manifestaciones clínicas como tumor palpable o descarga espontánea de líquido a través del pezón. Por tanto, para estudiar clínicamente el CDIS algunos autores como Gump y col.,⁵ lo dividen según su forma

Tabla II

Características de CDIS y CLIS

Parámetro	CDIS	CLIS
Edad (años)	54-58	44-47
Incidencia (%)	5-10	2-5
Incidencia de tamizaje		
Con mastografía (%)	6.6	2.2
Signos clínicos	Tumor, dolor, Descarga	Ninguno
Signos mastográficos	Microcalcificaciones	Ninguno
Premenopausa	1/3	2/3
Incidencia sincrónica (%)	2-46	5
Multicentricidad (%)	30-80	60-90
Bilateralidad (%)	10-15	50-70
Melástasis axilares (%)	1-2	1
Carcinomas subsecuentes		
Incidencia (%)	25-70	25-25
Lateridad	Ipsilateral	Bilateral
Tipo histológico	Ductal	Ductal
Intervalo al diagn. (años)	5-10	15-20

Fuente: Fryberg, Bland K. Word J Surg 1994; 18:45

de presentación clínica, en dos grupos:

- Enfermedad macroscópica: tumor palpable, descarga espontánea del pezón.
- Enfermedad microscópica: detectada por mastografía o incidentalmente en el examen microscópico de especímenes de tejido mamario de biopsias realizadas por patología benigna.

De los datos de la tabla II se puede destacar que las características clínicas y radiológicas del CDIS son diferentes a las del CLIS; se concluye que clínicamente

son dos entidades diferentes. El CDIS se presenta en mujeres de mayor edad, que el CLIS; da manifestaciones clínicas, y son lesiones que presentan menor multicentricidad y bilateralidad que el CLIS.

La mastografía es un componente esencial en el estudio del CDIS, ya que permite la observación de microcalcificaciones las cuales están muy relacionadas con esta lesión. Se pueden sospechar lesiones de carcinoma intraductal por presencia de microcalcificaciones en la mastografía, dado que estos carcinomas tienden a

precipitar calcio en el lumen ductal, lo cual ya es una indicación para biopsia. Las microcalcificaciones se presentan en 95% de los CDIS detectados por mastografía y las lesiones *in situ* constituyen 90% de todos los carcinomas que las presentan.¹⁰ Holland y col. relacionan las características histológicas y mastográficas de las microcalcificaciones en CDIS;¹⁵ un análisis somero de los datos de la tabla III nos dice que el patrón de microcalcificaciones es diferente en cada grado de diferenciación del CDIS. Por último, la presencia de un tumor mayor de 1 cm detectado mastográficamente se asocia con malignidad en 20-25% de los casos.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), bajo control mamográfico, no ha demostrado de manera consistente ser un procedimiento diagnóstico satisfactorio en CDIS porque, según datos informados por algunos autores presenta resultados falsos negativos hasta en 20% de los casos.¹⁶

De acuerdo con diversos autores expertos en imagenología, solamente 20% de los tumores sospechosos de malignidad y 10% de microcalcificaciones son informados como CDIS a la biopsia abierta. Patchefsky¹⁴ informó que en 47% de las mastografías practi-

Tabla III

Microcalcificaciones en CDIS

Tipo de CDIS	Histología	Mastografía
Pobremente diferenciado	Amortas	Lineales, ramificadas o granulares gruesas
Moderadamente diferenciado	Amortas o laminares	Granulares gruesas en grupo
Bien diferenciado	Laminadas, cristalinas, parecidas a cuerpos de psammoma	Granulares finas en grupos múltiples

Fuente: Holland R y Hendriks. Sem Diagn Path 1994; 11:181-192.

cadase pudo determinar la presencia de CDIS y la dimensión de las lesiones varió de 0.2 a 3.0 cm.

Para evaluar pacientes consideradas para tratamiento conservador por tumor no palpable y cuyas mamografías presentan microcalcificaciones, se presenta la siguiente guía.¹⁷

1. Examen mamográfico cuidadoso, que incluye visión magnificada para determinar la extensión de la zona de microcalcificaciones.
2. Localización de las microcalcificaciones con agujas para realizar la biopsia.
3. Radiografía inmediata del espécimen de la biopsia, para confirmar la completa excisión del área sospechosa.
4. Descripción macroscópica del espécimen por el patólogo en forma cuidadosa.
5. Entintado de los márgenes del espécimen por el patólogo, para circunscribir los límites quirúrgicos.
6. Descripción de la relación entre las microcalcificaciones y la lesión, y la distancia entre el tumor y los márgenes de resección.
7. Mamografía post-biopsia con magnificación, para confirmar que todas las microcalcificaciones sospechosas fueron resecadas.
8. Repetir la excisión del sitio primario si se observan microcalcificaciones en la mamografía post-biopsia o si se encuentra tumor en límites de sección del espécimen estudiado.

■ TRATAMIENTO

El tratamiento para esta entidad es aún controversial, ya que hay

autores a favor de la mastectomía y otros que están convencidos de los beneficios de la cirugía conservadora (tumorectomía) seguida de radioterapia o sin ella. Aquí surge una pregunta: con base en el comportamiento biológico de la lesión ¿cuál es la forma adecuada de tratamiento para el CDIS? En la actualidad hay tres opciones para el manejo de esta entidad: la mastectomía, la cirugía conservadora con radioterapia y la cirugía conservadora sin radioterapia.

El tratamiento tradicional para el cáncer mamario intraductal ha sido de mastectomía;¹⁷ los argumentos teóricos a favor de este procedimiento quirúrgico son la alta incidencia de multicentricidad y de carcinomas ocultos en otra parte de la mama (fundamentados en especímenes de mastectomía)¹² y la elevada posibilidad de recurrencia, con un carcinoma ahora invasor, en pacientes con cirugía conservadora aún con radioterapia radical (Tabla V), y más en

aquellos sin radioterapia (Tabla IV). En múltiples series de mastectomía para tratamiento de CDIS, la supervivencia ha sido de 100% y las recurrencias locales de 0.4% (Tabla IV). Se considera multicentricidad cuando el CDIS se presenta en más de un cuadrante de la mama con un patrón discontinuo y no justamente la presencia de esta lesión en múltiples ductos.⁹ Rosen y col.,⁵ informan 32% de multicentricidad en sus especímenes de mastectomía, lo cual se observó cuando el tumor medía más de 2.5 cm. Schwartz⁴ encontró en piezas de mastectomías hasta 41% de multicentricidad y en el *Farber Center* en Boston, la presentaron 30% de los casos tratados.⁹ La mayoría de los autores informan metástasis a los ganglios axilares entre 0 y 2%.¹⁸ La bilateralidad se informa en 17% cuando no hay historia familiar de cáncer mamario y en 28% cuando hay dicho antecedente. Solin y col.,^{19,20} informan la bilateralidad en 17% y ocurrencia familiar de

Tabla IV

Incidencia de recurrencia local luego de excisión local amplia sin radioterapia en CDIS

Autor	No. Pacientes	Medía de seguimiento (meses)	No. de recurrencias Total	% invasor
Arnesson y col.	36	60	5 (13)	2 (40)*
Baird y col.	30	39	4 (13)	1 (25)
Carpenter y col.	28	38	5 (18)	1 (20)
Fisher y col.**	391	43	64 (16.4)	32 (50)
Gallagher y col.	13	100	5 (38)	3 (60)
Lagios y col.	79	44	8 (10)	4 (50)
Page y col.	25	192	7 (28)	7 (100)
Price y col.	35	108	22 (63)	12 (50)
Schwartz y col.	72	49	11 (15.3)	3 (27)
Temple y col.	17	72	2 (12)	2 (100)
Total/promedio	763	68	138 (18)	69 (50)

*Porcentaje del total de recurrencias

**Ensayo clínico con asignación aleatoria

Fuente: Frykberg ER, Bland KI. *World J Surg* 1994; 18:45-57

Tabla V

Resultados de resección segmentaria más radioterapia en CDIS

Estudio	Año	No. Pacientes	Media seguimiento (años)	No. de recurrencias (%)	
				Total	Invasor
Silverstein y col.	1982	51	2	1 (2)	1 (100)*
Recht y col.	1985	40	3.6	4 (10)	2 (50)
Zafarani y col.	1986	54	4.6	3 (6)	1 (33)
Montague y col.	1986	70	6	2 (3)	1 (50)
Solin y col.	1991	259	6.6	28 (11)	14 (50)
Solin y col.	1993	172	8	16 (9)	7 (43.7)
Fisher y col.	1993	399	5	28 (7)	7 (29)

*Porcentaje del total de recurrencias

35% cuando hay antecedente de CDIS bilateral.

En todas las series revisadas sobre cirugía conservadora y radioterapia, el tratamiento consistió en excisión amplia del tumor, seguida de radiación ionizante a dosis de 5000 rads a tejido mamario y zonas linfoportadoras. En el Instituto Curie⁵ se trataron 54 pacientes con diagnóstico de CDIS cuyo promedio de edad de presentación fue 46.8 años, 13% tuvo historia familiar de cáncer mamario y 24% tuvo, como único signo, presencia de microcalcificaciones en la mamografía; 35% no tuvo tumor palpable y 65% sí; el tratamiento consistió en tumorectomía con radioterapia; los resultados a una media de seguimiento de 75 meses fueron: supervivencia actuarial libre de enfermedad, 95.2%; recurrencia, 11%, y 50% de éstas fueron de tipo invasor.

En el *Joint Center Radiation Therapy*, en un estudio de CDIS en el que se practicó tumorectomía con radioterapia, Bornstein⁹ demostró que la media de edad de presentación de esta entidad es 49 años y la recurrencia local de 21%, la cual en la mayoría (70%) fue en el sitio del tumor primario. Por su

parte, Stotter y col. en el *Anderson Hospital*, informaron 7% de recurrencias con un promedio de seguimiento de 92 meses, mientras que Kurtz²¹ informa una edad de presentación para el CDIS de 49 años y un promedio de tiempo para las recurrencias de 61 meses.

En el estudio del *National Surgical Adjuvant Breast Project*, protocolo B6, Fisher y col.²² informan recurrencias locales en pacientes tratadas con tumorectomía sin radioterapia y solamente 7% en las tratadas con tumorectomía y radioterapia. En presencia de CDIS el tratamiento

con excisiones amplias sin radiación postoperatoria ha sido informado por varios autores, quienes informan rangos de recurrencias de 10 a 63% (Tabla VI). Solin y col., observaron una supervivencia a 10 años de 94% en su estudio de cirugía conservadora con radioterapia. Fisher y col.²³ en un ensayo clínico prospectivo con selección aleatoria de casos, informan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recurrencias (no invasora e invasora) en sus dos grupos de pacientes (homogéneos en cuanto a características) tratados con tumorectomía sola vs tumorectomía más radioterapia.

Dívesos investigadores concluyen lo siguiente en relación con el manejo conservador de CDIS con tumorectomía y radioterapia:¹⁷

1. La recurrencia en la mama se observa en una quinta parte de las pacientes.
2. La recurrencia generalmente ocurre donde estuvo el sitio del tumor primario.
3. Cuando se presenta la recurrencia es a muy largo plazo, generalmente después de cinco años del tratamiento.

Tabla VI

Resultados de mastectomía en CDIS

Autor	No. Pacientes	Media de seguimiento (años)	Recurrencia local (%)
Farrow	181	-	1
Tempal	116	7.5	0
Ashikari	110	1.1	2
Sunshine	68	10	0
Roser	182	5	-
Kinne	102	11.5*	-
Lagios	53	-	4
Fentiman	82	4.7*	1
Fisher	28	7.1*	0
Ciatto	210	5.5	1
Silverstein	98	4.7	1

*Mediana

4. Se ha considerado importante la adición de radioterapia a la tumorectomía para disminuir el riesgo de la recurrencia local y la multicentricidad.

El tratamiento de CDIS con tumorectomía y radioterapia o sin ella tiene resultados cosméticos excelentes en 92 y 97% de los casos respectivamente.^{17,24}

Con las características histológicas de cada uno de los tipos de CDIS, Schwartz y col. propusieron los siguiente: en los tipos sólidos y cribiforme efectuar excisiones amplias solamente; en los casos con micropapilar y papilar, excisiones

amplias más radioterapia o mastectomía sin disección radical de axila, y para aquellos casos con tipo comedocarcinoma efectuar mastectomía con disección baja de axila.

Para terminar esta revisión diremos que algunos autores han sugerido tratamiento de lesiones precursoras de cáncer mamario, e incluso de CDIS, con base de antiestrógenos, dado que la determinación de ER y PR hallados en CDIS son similares a los encontrados en carcinomas invasores; actualmente no se tiene ningún informe sobre este tipo de modalidad de tratamiento; solamente se dispone de datos en cuanto a la

concentración de receptores de hormonas; en el protocolo B6 de Fisher,⁴ en 2072 mujeres con diagnóstico de CDIS se efectuaron ensayos bioquímicos para determinar los niveles de receptores de estrógenos (ER) y progesterona (PR); encontró más de 10 fmol en 53 y 57%, respectivamente. Por otro lado, la supresión de secreción de prolactina con agentes como la 2 bromoergocriptina y la 6 metil-8B ergoline acetónitrilo, ha demostrado la disminución de desarrollo de lesiones ductales hiperplásicas y por ende, la historia natural hacia el carcinoma en mujeres más jóvenes y/o nuligestas.⁹

■ REFERENCIAS

1. Bredsky T. Trends in Cancer Epidemiology a War not Won. *Scientific American* 1994; enero:118-26.
2. Berg JW, Huttler RV. *Breast Cancer* 1995; 75:257-69.
3. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad y Mortalidad, Bienio 1993-94, Tendencias 1985-1994. México, D.F. 1996:43-45.
4. Fisher ER, Saks R, Fisher B, et al. Pathologic Findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6): I. Intraductal Carcinoma (DCIS). *Cancer* 1986; 57: 197-208.
5. Gomp FE, Jicha DL, Ozello L. Ductal Carcinoma in situ (DCIS): A revised Concept. *Surgery* 1987; 102:790-5.
6. Tavassoli RA. Intraductal Carcinoma. In *Pathology of the Breast*. Norwalk, CT, Appleton & Lange, pp 229-261, 1992.
7. Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, et al. The Impact of Mammography on the Patterns of Patients Referred for Definitive Breast Irradiation. *Cancer* 1990; 65: 1085-89.
8. Friberg ER, Bland KJ. Management of in Situ and Minimally Invasive Breast Carcinoma. *World J Surg* 1994; 42: 119-38.
9. Von Rueden DG, Wilson RE. Intraductal Carcinoma of the Breast a Long. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 105-11.
10. Vezeridis MP, Bland KJ. Review: Management of Ductal Carcinoma in Situ. *Surg Oncol* 1994; 3: 309-325.
11. Holland R, Petersen JL, Millis R, et al. Ductal Carcinoma in Situ: a Proposal for a New Classification. *Sem Diagn Pathol* 1994; 11: 167-80.
12. Zafrani B, Fourquet A, Vilcoq JR, et al. Conservative Management of Intraductal Breast Carcinoma with Tumorectomy and Radiation Therapy. *Cancer* 1986; 57: 1299-1301.
13. Silverstein MJ, Waismann JR, Gamagami P, et al. Intraductal Carcinoma of the Breast (208 Cases): Clinical Factors Influencing Treatment Choice. *Cancer* 1990; 66:102-108.
14. Patchefsky AS, Schwartz GR, Finkelstein SD, et al. Heterogeneity of Intraductal Carcinoma of the Breast. *Cancer* 1989; 63: 1956-61.
15. Holland R, Hendriks JH. Microcalcifications Associated with Ductal Carcinoma in Situ: Mammographic-Pathologic Correlation. *Sem Diagn Pathol* 1994; 11: 181-192.
16. Lester J, Breat P, Wong MD, et al. Mammographically Guided Fine Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Breast Lesion. *Cancer* 1991; 68: 2007-2011.
17. Bornstein BA, Recht A, Connolly JL, et al. Results of Treating Ductal Carcinoma in Situ of the Breast with Conservative Surgery and Radiation Therapy. *Cancer* 1991; 67: 7-13.
18. Wong JH, Kipald KH, Morton DL. The Impact of Microinvasion on Axillary Node Metastases and Survival in Patients with Intraductal Breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 1298-1301.
19. Solin LJ, Fowble BL, Troupin RH, et al. Biopsy Results of New Calcifications in the Postirradiated Breast. *Cancer* 1989; 63: 1956-61.
20. Solin LJ, Recht A, Fourquet A, et al. Ten-Year Results of Breast-Conserving Surgery and Definitive Irradiation for Intraductal Carcinoma (Ductal Carcinoma in Situ) of the Breast. *Cancer* 1991; 68: 2337-44.
21. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, et al. Conservation Therapy for Breast Cancers Other than Infiltrating Ductal Carcinoma. *Cancer* 1989; 63: 1630-35.
22. Fisher B, Anderson S. Conservative Surgery for the Management of Invasive and Noninvasive Carcinoma of the Breast: NSABP Trials. *World J Surg* 1994; 18: 63-9.
23. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy Compared with Lumpectomy and Radiation Therapy for the treatment of Intraductal Breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 38: 1633-4.
24. Hoffman JP, Kusiak J, Borras M, et al. Risk Factors for Immediate Prosthetic Postmastectomy Reconstruction. *Am Surg* 1991; 57: 514-521.

Obstrucción intestinal por áscaris y embarazo. Presentación de un caso

■ Dr. Arturo Méndez Román¹, Dr. Pedro Coronel-Brizio², Dr. Jaime Orellan Huerta³

■ RESUMEN

La mujer embarazada puede estar afectada hasta en 90% por parásitos intestinales y esto depende de regiones geográficas asociadas a factores ambientales que favorecen las infestaciones. La obstrucción intestinal asociada al embarazo es rara ya que ocurre en uno por cada 2,500 a 6,000 embarazos. Esta oclusión cuando esta dada por *Ascaris lumbricoides* lo es aún más rara ya que existe escasa literatura médica que nos sirva de referencia y así poder hacer comparaciones. Se presenta el caso de una mujer embarazada de 45 años de edad, múltipara, multigesta, la cual presenta abdomen agudo por obstrucción intestinal por este helminto. Le fue practicada laparotomía exploradora con evacuación de numerosos ascariis mediante enterostomía, conservándose el embarazo de 24 semanas y posteriormente, a las 37 semanas dio a luz por parto eutócico un producto sano de sexo femenino con peso de 2,825 gramos. El estudio anatomopatológico de la placenta no muestra alteraciones. La nosología de la obstrucción intestinal por ascariis durante el embarazo y fuera de él son similares y solo se veía afectado por la dilación del diagnóstico en la mujer gestante debido a los cambios anatómicos y fisiológicos del mismo,

aumentando la morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal. En México existen zonas endémicas de esta enfermedad, por lo que sería conveniente la identificación de huevecillos característicos en material fecal de la gestante ya que de no instalarse patología avanzada, si produce estados de desnutrición materna, anemia, dolor abdominal y productos de bajo peso al nacer.

(Méndez R, A y col.: Obstrucción intestinal por *Ascaris* y embarazo. Presentación de un caso. Ginec Obst Mex 1999; 67:50).

■ SUMMARY

A pregnant woman may be infected up to a 90% by intestine parasites, and it all depends on the geographical area associated to the environmental factors allowing this to be spread. The abdominal obstruction related to the pregnancy is rare due to the fact that it only happens in one out of 2,500-6,000 pregnancies. This occlusion, when given by *Ascaris lumbricoides*, is even more complicated due to the lack of medical literature reference, and thus being unable to make any comparisons. A 45-year old pregnant woman, with several births and multipregnancies presenting an acute abdomen by intestinal obstruction through out this helmint. She was practiced an exploratory laparotomy with the

evacuation of several ascariis throughout and enterostomy, and then during the 37th week, she gave birth by means of an eutocic labor work to a healthy female product weighting 2.825 Kgs. The anatomopathology study of the placenta shows no alterations. The nosology of the intestinal obstruction by ascariasis during the pregnancy, and out of it, are very similar and could only be affected by late diagnosis of the pregnant woman due to anatomical and physiological changes, increasing the mother's and the fetus morbimortality. In Mexico, there are endemic areas where it would be convenient to identify the characteristic eggs in the mother's stool due to the fact that if an advanced pathology is not put in place, it does produce states of maternal malnutrition, anaemia, abdominal pain and low weight product at the moments of its birth.

(Méndez R., a y col.: Intestinal obstruction by *Ascaris* and pregnancy. A case presentation. Ginec Obst Mex 1999; 67:50).

Las mujeres embarazadas pueden estar afectadas hasta 90% por parásitos intestinales y esto depende de las regiones geográficas asociadas a factores ambientales que favorecen estas infestaciones.^{1,2,3} El *Ascaris lumbricoides* es el más

1. Ginecología de base. Hospital de Ginecología y Obstetricia. Universidad Veracruzana.
2. Ginecólogo. Investigador del Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Veracruzana.
3. Ginecólogo de base. Hospital de Ginecología y Obstetricia. Universidad Veracruzana

típico de los helmintos intestinales a nivel mundial y que regularmente son causa de infecciones sencillas, aunque generalmente asintomático, es el responsable de complicaciones severas tal como obstrucción intestinal,^{4,5,6} pancreatitis y colecistitis por oclusión del drenaje biliar.^{7,8}

Las principales causas de abdomen agudo asociado al embarazo, en orden de frecuencia tenemos a la apendicitis (1:1,200 embarazos), colecistitis (1:1600 a 1:10,000 embarazos), oclusión intestinal (1:2,500 a 1:6,000 partos), patología de los anexos y degeneración de los leiomiomas; como causas no quirúrgicas, la pancreatitis.^{9,10}

El 50% de casos de obstrucción intestinal ocurre en el segundo trimestre y por lo general es debida a adherencias que son el resultado de cirugías abdominales previas, hernias externas, vólvulo y obturación de la luz intestinal.¹¹⁻¹⁶ El diagnóstico de esta patología es difícil debido a la dilatación del útero y al desplazamiento de las vísceras. Esta urgencia requiere de cirugía inmediata, independientemente del estadio del embarazo.

Las medidas de sostén iniciales como aspiración nasogástrica pre y postoperatoria, la adecuada reposición de líquidos, electrolitos y la antibioticoterapia intensiva en caso de sepsis o gangrena intestinal son esenciales.¹⁷

El apoyo diagnóstico está basado en una cuenta elevada de leucocitos con una desviación a la izquierda, un patrón radiográfico intestinal que sugiere obstrucción del asa y una ultrasonografía para descartar parásito en el sistema biliar.¹⁸

Presentación del caso

Paciente embarazada de 45 años de edad, casada, dedicada a las labores del hogar, medio socioeconómico bajo, con malos hábitos higiénico-dietéticos. Antecedentes ginecoobstétricos: Menarca 12 años de edad, ritmo 28 x 8, dismenorrea, IVSA 13 años, una pareja sexual. Gesta XIV, Para XII, AbI, Ces0, F.U.R. 01/08/97, F.P.P. 07/05/98, sin control en su embarazo, anticonceptivos orales ocasionales, nunca se ha efectuado la detección oportuna del cáncer del cuello uterino.

Inicia su padecimiento una semana antes de su ingreso, presentando evacuaciones diarreicas, dolor abdominal generalizado de leve a moderado, intermitente y vómitos sin relación a la ingesta de alimentos, de características gastrobilíares.

Signos vitales: TA 150/80 mm/Hg; FC 110 por minuto; FR 24 por minuto; Temp. 36.7°C. A su ingreso se encuentra orientada, con deshidratación de mucosas moderada, palidez de tegumentos, taquicardia, ligera taquipnea, campos pulmonares bien ventilados. Abdomen globoso a expensas de útero grávido, con fondo uterino a 22 cm de borde superior de pubis, producto único vivo intrauterino con FCF de 140 por minuto, no se palpa actividad uterina. A la exploración ginecológica: introito de multipara, sin modificaciones cervicales y salida de leucorrea. Se da como diagnóstico: Multipara, multigesta con embarazo de 24 semanas, gastroenteritis aguda y vulvovaginitis. Es manejada con soluciones parenterales, óvulos de metronidazol y ampicilina. Veinticuatro horas más tarde su evolución estorpeada con aumento de distensión abdominal, sin canalizarse gases, sonda nasogástrica drenando líquido con

olor fecaloide y ausencia de ruidos peristálticos, con ataque al estado general, acompañado de vómitos gastrobilíares. Hemoglobina 7.8, leucocitosis de 18,000, nueve bandas y 82 segmentados. Se efectúa ultrasonografía con estudio fetal normal, vías bilíares sin demostrar patología, y detecta aumento de contenido líquido intestinal. Con diagnóstico de embarazo de 24 semanas, anemia y obstrucción intestinal se decide efectuar laparotomía exploradora, no sin antes compensar hemodinámicamente a la paciente con soluciones parenterales y paquetes globulares.

Seis horas después es sometida a laparotomía exploradora bajo anestesia general balanceada, incisión media supra-umbilical encontrando en cavidad abdominal líquido peritoneal cetrino 300 mL y oclusión alta del intestino delgado a 15 cm del ángulo de Treitz por parásitos (*Ascaris*), los cuales se desplazan en dirección distal por medio de expresión del intestino y se extraen a 20 cm por debajo de la obstrucción por medio de enterotomía de 2 cm (ya que se encontraba el intestino edematizado al nivel de la oclusión) 200 *Ascaris*, posteriormente se cierra la enterotomía en dos planos, se explora y realiza lavado exhaustivo de la cavidad abdominal tratando de manipular lo menos posible el útero gestante. Se deja canalización en fondo de saco y pared parietal cólica, se cierra la pared abdominal por planos dejando puntos de contención. Transcurre el postoperatorio inmediato y tardío sin complicaciones físicas u obstétricas para darse de alta doce días posteriores a la cirugía con diagnóstico: Embarazo de alto riesgo de 26-27 semanas de evolución normal (por ultrasonido), operada de obstrucción

por *Ascaris*, control estrecho en consulta externa y tratamiento con Pamoato de pirantel el cual pertenece a la categoría «C» de la FDA.¹⁹

Reingresa la paciente 10 semanas después por diagnóstico de embarazo de 37 semanas en trabajo de parto, obteniendo producto único vivo por parto eutócico, del sexo femenino, Apgar 8-9 y Silverman de 0, peso de 2,825 gramos. Salpingoclasia postparto por paridad satisfecha. Se da de alta 24 h, posteriores cursando su puerperio fisiológico. El estudio anatomopatológico de la placenta no muestra alteraciones y el

estudio en las heces de los huevecillos característicos es negativo.

■ CONCLUSIÓN

No encontramos en la literatura caso parecido, por lo que es aventurado hacer comparaciones y sacar conclusiones, pero en general podemos decir que el embarazo presenta modificaciones tanto anatómicas como fisiológicas que hacen difícil el diagnóstico de un cuadro abdominal agudo por oclusión intestinal ya que la causa identificable se encuentra con dificultad. La nosología de la obstrucción intestinal por *Ascaris* durante el embarazo y fuera de él son similares y sólo se vería afectado por la dilatación del diagnóstico en la

mujer gestante, aumentando la morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal.

En México existen zonas endémicas de esta enfermedad, por lo que sería conveniente la identificación de los huevecillos característicos en la materia fecal de la mujer embarazada ya que, como hemos mencionado, es extremadamente rara la oclusión por esta enfermedad, sin embargo, grandes cantidades de parásitos pueden provocar estados de desnutrición materna, anemia, dolor abdominal y se ha informado productos de bajo peso al nacer aunque no se ha demostrado el paso transplacentario de este helminto.

■ REFERENCIAS

- Kulkarni SW, Panicker PV, Gadkari AS, et al. Prevalence and patterns of parasitic infections in rural area around Nagpur. *Indian J Med Res* 1978; 68: 583-591.
- Tobin HE, Albert W. Ascariasis in a pregnant woman who acquired infection in New York State: A case report. *Infect Dis Clin Pract* 1997; 6(2): 122-125.
- Pelayo C, Arias-Stella J, Pérez Tamayo R, Carbonell LM. Texto de patología. 2ª. Ed. México: La Prensa Médica Mexicana, 1975.
- Holtan NR. Helminthiasis. Tips for getting rid of unwelcome guest. *Postgrad Med* 1988; 83(5): 65-76.
- Gómez NA, Ortiz O, León CJ. Ascariasis of the gallbladder. Report of 2 cases and review of the literature. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1992; 22(2): 129-131.
- Akgun Y, et al. Intestinal obstruction caused by *Ascaris lumbricoides*. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(19): 1159-1163.
- Asrat T, Rogers N. Acute pancreatitis caused by ascariis in pregnancy. *J Perinatol* 1995; 15(4): 330-332.
- Raj SM, López D, Thambidorai CR, Kandasamy P, et al. Acute pancreatitis in north-eastern peninsular Malaysia: an unusual demography and aetiological pattern. *Singapore Med J* 1995; 36(4): 371-374.
- Bonfante RE, Juárez GL, Simón PL, et al. Abdomen agudo durante el embarazo. *Ginec Obstet Mex* 1996; 64(1): 34-35.
- Hill LM, Symmonds RE. Small bowel obstruction in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 170-174.
- Gleicher N. Medicina clínica en obstetricia. Argentina: Panamericana, 1989.
- Sabinson DC. Tratado de patología quirúrgica. 11ª ed. México: Interamericana, 1981.
- Burrow GN, Ferris TF. Complicaciones médicas durante el embarazo. 4ª ed. Argentina: Panamericana, 1996.
- Tocci A, Nocioli G, Doninelli M, De Filippi M. A case of intestinal obstruction in pregnancy. *Minerva Ginecol* 1994; 46: 53-55.
- Ludwig H. Emergencies in obstetrics. *Ther Umsch* 1996; 53(6): 477-496.
- Bie HA, Bjerklund JT. Acute abdomen in pregnancy. Diagnosis of surgical causes. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116(5): 600-603.
- Lehr PA, Werzal O, et al. Intestinal obstruction and pregnancy. Diagnostic and therapeutic approach. Apropos of 3 cases. *J Chir* 1990; 127(12): 585-588.
- Gómez NA, León CJ, Ortiz O. Ultrasound in the diagnosis of roundworms in gallbladder and common bile duct. Report of four cases. *Surg Endosc* 1993; 7(4): 339-342.
- Rodríguez PC, Echániz AL, Karchner KS. Efectos teratogénos de los medicamentos. Marketing y Publicidad de México: México, 1996.

Eficacia del uso simultáneo de semen criopreservado, hiperestimulación ovárica controlada e inseminaciones intrauterinas para el tratamiento de la esterilidad causada por azoospermia hipergonadotrópica

■ Dr. Alberto Kably Ambe* Dr. Alfredo Góngora Rodríguez**; Dr. Jesús Barrón Vallejo*;
Dra. Angélica Olguín Godínez*

■ RESUMEN

Con el propósito de determinar la eficacia de un programa de inseminación artificial con semen de donador criopreservado e hiperestimulación ovárica controlada, como una terapia para la esterilidad por azoospermia hipergonadotrópica se estudiaron doscientos cuarenta y tres ciclos de tratamiento. Fueron utilizados citrato de clomifeno, FSH pura, FSH recombinante o menopausinas para la inducción de la ovulación; se administró gonadotropina coriónica humana, 10000 UI, cuando uno o más folículos dominantes tuvieron diámetro ≥ 16 mm; la inseminación intrauterina fue realizada 36 horas después de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana. La tasa de embarazo por ciclo fue de 19.9%, y la tasa acumulada de 59.3%. Se concluye que la inseminación intrauterina con semen de donador criopreservado e inducción es una buena alternativa para lograr el embarazo en parejas con factor

masculino irreversiblemente dañado.

(Kably A, A y col: Eficacia del uso simultáneo de semen criopreservado, hiperestimulación ovárica controlada e inseminaciones intrauterinas para el tratamiento de la esterilidad causada por azoospermia hipergonadotrópica. *Ginec Obst Mex* 1999; 67:53)

■ SUMMARY

The purpose of the present study is to determine the efficacy of an artificial intrauterine insemination program with frozen donor sperm and controlled ovarian hyperstimulation as an alternative therapy for infertility cause by hypergonadotropic azoospermia. Two hundred forty three insemination cycles with frozen donor sperm were analyzed. Clomiphene citrate, pure FSH, recombinant FSH or human menopausal gonadotropins were utilized for ovulation induction; human chorionic gonadotropin (hCG), 10000 IU, was administered when one or more dominant follicles with

diameter ≥ 16 mm were present; intrauterine insemination was performed 36 hours after the hCG injection. The pregnancy rate per cycle was 19.9%, and the cumulative pregnancy rate was 59.3%. It is concluded that intrauterine insemination with frozen donor sperm and ovulation induction is a good alternative for male factor infertility with no available treatment.

(Kably A, A y col: Effectiveness of simultaneous application of frozen semen controlled ovarian hyperstimulation, and intrauterine insemination as treatment of infertility caused by hypergonadotropic azoospermia. *Ginec Obst Mex* 1999; 67:53)

La inseminación intrauterina se ha utilizado para el tratamiento de causas diversas de esterilidad, incluyendo el factor masculino, el tubo-peritoneal corregido, los estadios tempranos de la endometriosis o la esterilidad inexplicable.¹

Existen diferentes indicaciones para realizar inseminación con muestras de donador. Aun-

* Unidad de Reproducción Asistida. Clínica de Infertilidad-Endoscopia y Embarazo de Alto Riesgo.
** Centro de Fertilidad Humana en México.

que hay algunas indicaciones sociales que son controversiales, la más obvia es la ausencia total de células germinales masculinas.²

Los métodos de micromanipulación de gametos han ofrecido posibilidades reproductivas a las parejas en las cuales existen cantidades mínimas de gametos masculinos. Aunque tiene algunas objeciones genéticas, la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) es el método idóneo para personas que se encuentran en estas circunstancias y que desean tener hijos con sus propias características genéticas.

Por más que puedan reducirse, resulta evidente que los costos económicos de los procedimientos que implican la micromanipulación de gametos son mucho más onerosos que los procedimientos de inseminación. Las personas que eligen la opción de la donación de células germinales masculinas evitan los inconvenientes de los métodos más complicados de reproducción asistida. Además, la inseminación con semen de donadores es prácticamente la única opción para pacientes con azoospermia hipergonadotrópica.³⁴

Por otra parte, existen claros antecedentes que indican que la preparación de la muestra seminal es determinante para el éxito del procedimiento. El lavado seminal y la práctica de la técnica «Swim-up» aumenta las posibilidades de lograr el embarazo. Cuando el uso de algún procedimiento de preparación del semen se asocia a la realización de inseminaciones intrauterinas, los resultados parecen ser más adecuados. Aunque el uso de inductores de la ovulación se acompaña del riesgo de gestación múltiple y síndrome de

hiperestimulación ovárica también aumenta las posibilidades de lograr el embarazo, siendo una de las estrategias terapéuticas que pueden utilizarse en los programas de inseminación con muestras de donador.^{5,6}

Previamente, se ha informado la experiencia de una de las clínicas responsables de este trabajo. Ahora se ha incrementado notoriamente el número de casos y se han hecho modificaciones a los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada, introduciendo el uso de FSH recombinante. El objetivo del trabajo es determinar las tasas de embarazo con el uso de hiperestimulación ovárica controlada e intrauterina en pacientes inseminadas con muestras previamente criopreservadas.⁷

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio prospectivo efectuado en dos centros (CIEEAR y CFHM). Se incluyeron parejas 74 parejas con esterilidad causada por azoospermia hipergonadotrópica que fueron tratadas con 243 ciclos de inseminación con semen de donador que había sido previamente criopreservado tratadas durante el periodo de enero de 1996 a marzo de 1998. La donación siempre fue anónima. Se usaron muestras comerciales mantenidas en cuarentena durante seis meses como periodo mínimo. Los criterios para la selección y evaluación de los donadores se muestran en la tabla I.

Las pacientes fueron sometidas a hiperestimulación ovárica con citrato de clomifeno a dosis de 100 mg/día durante cinco días o FSH pura con posología de 75-150 UI/día. El Centro de Fertilidad Humana en México incluyó pacientes tratadas con FSH recombinante a dosis de 75 UI/día. En la

Tabla I.

Evaluación de los donadores de espermatozoides

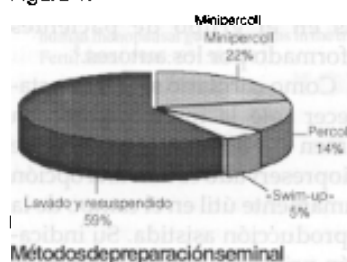
- Historia clínica
- Antecedentes personales
- Valoración genética
 - Cariotipo
 - Fibrosis quística (16 mutaciones)
 - Anemia de células falciformes
 - Enfermedad de Tay-Sachs
- Búsqueda de enfermedades infecciosas
 - VIH
 - Chlamydia, Mycoplasma, hepatitis B

clínica de Infertilidad-Endoscopia y Embarazo de Alto Riesgo la mayoría de los casos son tratados con menopausinas a la dosis de 150 UI/día.

Se efectuó seguimiento diario del crecimiento folicular mediante ultrasonido transvaginal de 5.0 MHz a partir del día 8 del ciclo menstrual. En todos los casos se buscó obtener sincronía y un crecimiento folicular de 1 a 2 mm/día; en el caso de las gonadotropinas hipofisarias y la FSH recombinante la dosis de los medicamentos se modificaron de acuerdo a los resultados del ultrasonido. Una vez que se observó un folículo o folículos dominantes ≥ 16 mm, se indujo la ovulación con 10000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG), realizando la inseminación 36 horas después de administrar el fármaco. La hCG fue omitida y el ciclo cancelado, cuando hubo riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica severo.

La muestra seminal se preparó con las técnicas presentadas en la figura 1. Los ciclos de estimulación se efectuaron como máximo cuatro veces por paciente. Para el suplemento de fase lútea se usa

Figura 1.



progesterona natural, 100 mg/día vía oral.

Para los fines del trabajo se tomaron en cuenta exclusivamente los embarazos clínicos, definidos como aquéllos en los cuales la fracción beta de hCG en suero fue >25 mUI/mL (1er Standard Internacional 75/537, con variación intra e interensayo $<10\%$) y se detectó actividad cardíaca fetal por medio de ultrasonografía transvaginal.

Para el análisis estadístico fue creada una base de datos en un programa comercial para computadora personal D-Base versión 5.0. La evaluación de los datos se efectuó mediante pruebas de estadística descriptiva y χ^2 . Los valores expresados representan porcentajes y promedios $\pm$ desviación estándar.

■ RESULTADOS

El promedio de edad de las pacientes fue de 31.9 ± 3.3 años. La duración de la esterilidad fue de 5.8 ± 2.9 años; 94.8% de las parejas tenían esterilidad primaria. Las pacientes que ya habían tenido embarazos, los lograron también mediante inseminación artificial. En la mayoría de los casos, la alteración del factor masculino fue debida a hipogonadismo hipergonadotrópico. Se efectuaron en promedio 3.3 ciclos de inseminación por paciente.

Después de la descongelación y preparación de la muestra se obtuvieron los siguientes valores seminales como promedio: Volumen final utilizado para la inseminación 0.5 mL; movilidad total $80.8 \pm 17.6\%$ (MOVPOST); cuenta final de 56.8 ± 6.0 millones (CONCPOST) y cantidad final de espermatozoides móviles 22.9 ± 2.9 millones (CANTPOST). No hubo embarazos con CANTPOST <4.5 millones.

La tasa de embarazo por ciclo fue de 19.9% y la tasa acumulada de embarazo de 59.3%; 15.0% de las gestaciones fueron múltiples. El síndrome de hiperestimulación ovárica se presentó en 20.0% de los casos, prácticamente todos de intensidad leve tratados con administración de antagonistas de las protaglandinas, hidratación por vía oral y reposo; no hubo casos de hiperestimulación ovárica severa.

■ COMENTARIO

Se presenta la casuística nacional más amplia de inseminaciones con muestras previamente criopreservadas en continuación de un informe previo de una de las clínicas autoras de este trabajo.⁷

La inseminación con muestras de donador puede tener indicaciones no médicas aunque en este informe la ausencia total de células germinales masculinas en el eyaculado, en conjunción con hipogonadismo hipergonadotrópico continúa siendo la indicación más frecuente para efectuar el procedimiento.

Se menciona específicamente la ausencia total de espermatozoides debido a que es posible obtener embarazos con las células aspiradas del parénquima testicular en pacientes con azoospermia hipergonadotrópica por arresto en la maduración. No

obstante, hay que subrayar que este procedimiento puede ser oneroso y se encuentra en etapa de experimentación.⁸

Los pacientes con cantidades mínimas de células germinales merecen consideración especial. Cuando se excluye el embarazo logrado por relaciones sexuales extramaritales, en este grupo ocasionalmente se obtiene la gestación de manera espontánea como sucede en otras parejas estériles como los casos de endometriosis o esterilidad inexplicable. Sin embargo, la posibilidad de lograr el embarazo sin tratamiento en estas condiciones es aproximadamente de 3% en el transcurso de un año, lo cual indica la necesidad de efectuar procedimientos médicamente más invasivos como las técnicas de reproducción asistida.⁹

Como se ha mencionado, los pacientes con alteraciones seminales severas pueden ser candidatos al uso de técnicas de micromanipulación de gametos, principalmente cuando desean tener descendencia que herede sus características genéticas. En las clínicas que disponen de ICSI existe tendencia a la disminución en la frecuencia de la práctica de inseminaciones en este tipo de pacientes. Sin embargo, los costos hacen frecuentemente que se opte por esta última alternativa. Otros factores que pueden influir parcialmente en la decisión son la existencia previa de descendencia y la existencia de enfermedades genéticas en el varón.⁴

Una opción para las parejas que son portadoras de enfermedades de transmisión Mendeliana es el diagnóstico genético preimplantación. Nuevamente, los costos del tratamiento, la necesidad de efectuar fertilización *in vitro* y la

posible omisión de la transferencia de preembriones portadores del padecimiento hacen poco práctica esta conducta y crean algunos dilemas éticos que hacen complejos los casos de los pacientes.¹⁰

Como se ha mencionado, los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada aumentan la posibilidad de lograr el embarazo en pacientes sometidas a inseminación con muestras de donador. Sin embargo, suelen ser costosos, aumentan el riesgo de gestación múltiple y de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica.

Una alternativa para disminuir los costos de los inductores de la ovulación es el uso de protocolos de mínima estimulación. Estos consisten en la administración de citrato de clomifeno durante los primeros días del ciclo (100 mg/día) y posteriormente la aplicación de una sola dosis de menotropinas (150 UI). Aunque no se han estudiado en estas casuísticas pacientes tratadas mediante fertilización *in vitro* o casos de inseminación con semen de donador, esta estrategia ha dado resultados reproductivos similares (tasas de

embarazo y frecuencia de gestaciones múltiples) al esquema convencional cuando se evalúan pacientes manejadas con coito programado. Su uso en casos de donación de células germinales masculinas parece promisorio.¹¹

En caso de usar muestras previamente criopreservadas, el realizar específicamente inseminaciones intrauterinas es un hecho que debe ser mencionado. Se ha comprobado que la aplicación del semen en el interior del útero aumenta las posibilidades de lograr el embarazo cuando se le compara con la realización de inseminaciones pericervicales (inclusivo más de una de ellas) en ciclos en los cuales se han usado inductores de la ovulación. Esta es una de las circunstancias por las que se prefiere en estos casos la realización de inseminaciones intrauterinas.¹²

El método de preparación seminal también es importante, al efectuar inseminaciones intrauterinas de donador. Cuando el semen criopreservado es sometido a técnicas de lavado o «swim-up» se obtienen aparentemente resultados óptimos. Esta es otra de las

razones para efectuar estas técnicas en el grupo de pacientes informado por los autores.⁵

Como corolario se puede establecer que la inseminación con semen de donador previamente criopreservado es aún una opción sumamente útil en el campo de la reproducción asistida. Su indicación principal continúa siendo el hipogonadismo hipergonadotrópico. En algunas circunstancias puede ser una alternativa cuando las técnicas micromanipulación de gametos no son asequibles o no existe una posibilidad razonable de recuperar espermatozoides. Por último, parece ser que la combinación de una técnica de preparación seminal, junto con la hiperestimulación ovárica controlada y la práctica de inseminaciones intrauterinas ofrece las mejores posibilidades de tener éxito en estos casos.

■ AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a la señorita Susana Domínguez Rodríguez su invaluable ayuda para la creación del banco de datos que sirvió para realizar este trabajo.

■ REFERENCIAS

1. Check JH, Bollandorf A, Zaccardo M. Intrauterine insemination for cervical and male factor without superovulation. Arch Androl 1995;35: 135-141.
2. Klock SC, Jacob MC, Maier D. A comparison of single and married recipients of donor insemination. Hum Reprod 1996; 11: 2554-2557.
3. Granberg M, Wiklund M, Hamberger L. Cost-effectiveness of intracytoplasmic sperm injection in comparison with donor insemination. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75: 734-737.
4. Schover LR, Thomas AJ, Miller KF, Falcone T, Attaran M, Goldberg J. Preferences for intracytoplasmic sperm injection versus donor insemination in severe male factor infertility: a preliminary report. Hum Reprod 1996; 11: 2461-2464.
5. Pistorius LR, Druger TF, de Villiers A, van der Merwe JP. A comparative study using prepared and unprepared frozen semen for donor insemination. Arch Androl 1996; 36: 81-86.
6. Dow MP, Jones JM, Dumesic DA, Lu Y, Shapiro SS. The successful use of hyperstimulated washed therapeutic donor insemination after standard therapeutic donor insemination has failed. Int J Fertil Menopausal Stud 1996; 41: 516-521.
7. Aranda GJE, Alvarez RL, Barrón VI, Kably AA. La eficacia de un programa de inseminación con semen criopreservado como tratamiento del factor masculino irreversiblemente alterado. Ginec Obstet Mex 1997; 65: 520-522.
8. Lewin A, Weiss DB, Friedler S, Ben-Shachar I, Porat-Katz A, Meirou D, Shenker JG, Safran A. Delivery following intracytoplasmic injection of mature sperm cells recovered by testicular fine needle aspiration in a case of hypergonadotropic azoospermia due to maturation arrest. Hum Reprod 1996; 11: 769-771.
9. Matorras R, Díez J, Corcóstequi B, Gutiérrez de Terán G, García JM, Pijoan JJ. Spontaneous pregnancy in couples waiting for artificial insemination donor because of severe male infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 70: 175-178.
10. Snowden C, Green JM. Preimplantation diagnosis and other reproductive options: attitudes of male and female carriers of recessive disorders. Hum Reprod 1997; 12: 341-350.

11. Lu PY, Chen AL, Atkinson EJ, Lee SH, Erickson LD, Ory SJ. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 1996; 65: 583-587.
12. Matorras R, Gorostiaga A, Díez J, Corcóstequi B, Pijoan JJ, Ramón O, Rodríguez-Escudero FJ. Intrauterine insemination with frozen sperm increases pregnancy rates in donor insemination cycles under gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1996; 65: 620-625.

Endometriosis. Mecanismos potenciales de esterilidad. Esquema inductor en pacientes con endometriosis. Revisión y reflexiones

■ Dr. Ernesto Gómez Arzapalo*; Dr. José I. Gorozpe Calvillo**

■ RESUMEN

La endometriosis es un padecimiento, que por su génesis tan incierta no se le atribuye una exacta etiología, su inicio puede cursar desapercibido, por su evolución silenciosa es difícil identificarla, hasta que un síntoma cardinal se evidencia y por su semilogía nos alerta para poder integrar el diagnóstico, es una entidad que no guarda relación durante y con la etapa reproductiva, tampoco con la paridad pero sí sabemos que ocurre en sus diversos estadios variando de 9% a 33% en la etapa reproductora puede ser recurrente después de haber sido tratada médicamente o quirúrgicamente apareciendo en este último caso endometriomas en el o los muñones del infundíbulo. Está caracterizada por una colagenosis, implante aberrante del endometrio fuera de la cavidad uterina, consecuentemente generado un proceso inflamatorio en la zona del implante, aumentando la producción de citocinas (polipéptido secretado por los linfocitos y macrófagos jugando un papel importante la respuesta inmuno-lógica), se involucra una disfunción del eje hipotálamo - pituitario - ovárico alterando la

fisiología endocrina; en el aspecto genético se han encontrado alteraciones en los cromosomas 4,9 en los cuadros de endometriosis. Se describe la preparación del semen humano con medio Ham F 10 enriquecido con ácido ascórbico. En los casos de tubas permeables o FIVTE.

(Gómez A., E y col: Endometriosis. Mecanismos potenciales de esterilidad. Esquema inductor en pacientes con endometriosis. Revisión y reflexiones. Ginec Obst Mex 1999; 67:58)

■ SUMMARY

Endometriosis is an ailment which has no exact ethiology due to its uncertain genesis, its inception can develop unnoticed, its silent evolution makes it difficult to identify it until a cardinal symptom appears and its semeiology provides us facts to integrate a diagnosis, it is an entity that does not have relation while and/or with the reproductive stage, neither with the parity, but we are aware it occurs in its different stages, varying from 9% to 33% in the reproductive cycle, it can be recurring after being medically or surgically treated, appearing endometriomas in it or in the infundibulum stump in the latter

case. It is characterized by a collagenosis, endometrio abnormal implant out of the uterus cavity, thereby generating an inflammatory process in the zone of implant, increasing the cytokines production (polypeptide secreted by the lymphocytes and macrophages playing an important role in the immunological response), involving a dysfunction in the hypothalamus - pituitary - ovarian, altering the endocrinos physiology; regarding the genetic aspect, alterations in the chromosomes 4,9 in the Endometriosis frames have been found. The human semen preparation with half Ham F 10 enriched with ascorbic acid is described. In cases of permeable tubes or FIVTE.

(Gomez A., E y col: Endometriosis sterility potential mechanisms. Inductive scheme in patients with endometriosis. Review and reflections. Ginec Obst Mex 1999; 67:58)

La etiología más plausible de este padecimiento por demás enigmático sigue siendo la de Sampson en 1927¹ con su teoría de transplantación.

La endometriosis desde su inicio debe considerarse como un síndrome de participación multi-

* Clínica Florida Satélite.

** Biología de la Reproducción. Cto Comercial 1
Naucalpan 53100 Edo Méx.

factorial, caracterizada por el implante aberrante de endometrio fuera de la cavidad uterina, actualmente se le ha denominado como colagenosis, ya que por definición bioquímica este tejido aberrante es una proteína asociada a tejido conectivo con mayor producción de citocina. Ciertamente existen varias estructuras de colágena manufacturando cada una su función: la I y la III comúnmente se asocian en el tejido estromal, la tipo IV se encuentra en el tejido basal de la membrana y en el tejido endotelial de los vasos sanguíneos.²

A todos estos hechos se acompaña de disfunción en el eje hipotálamo-ovárico, que como resultante ocasiona alteraciones en el cuadro ovulatorio, con elevación bifásica de LH, o bien desarrollando luteinización retrasada, por último se describe la presencia de un factor genético.

Histogénesis. Consideraciones teóricas. La teoría de transplatación informada por Sampson A.S. en 1927, parece seguir siendo la que mayor sustentación tiene, aunque persiste la misma interrogante ¿Por qué solo algunas mujeres desarrollan el padecimiento, si todas están expuestas al sangrado retrógrado durante el catamenio? Esto motivó a que varios investigadores sugirieran que distintos mecanismos inmunológicos de defensa intervengan en el tejido endometrial, permitiendo su desarrollo como implantación ectópica. El líquido peritoneal (FP) se toma como un medio de ambiente dinámico uniendo el sistema reproductivo al inmunológico.³ Las células que flotan en el FP las constituyen preponderantemente los macrófagos que a su vez generan la interleucina -1,8 favoreciendo la

angiogénesis (IL-1,8)⁴ amén del factor tumoral necrosante (TNF- α). Recientemente se ha descrito un papel primordial a la presencia de monocitos quimiotácticos proteína 1, factores secretados por células endoteliales y fibroblastos que a su vez son regulados por (IL-1 y TNF- α) obteniéndose en la muestra del sangrado catamenial. Ahora bien, hay factores en paralelo que predisponen esta colagenosis, como son los cambios inmunológicos de la mujer, lo que la hacen más susceptible, junto a la predisposición genética; abundando en este concepto, Emge en 1962⁵ relaciona a la adenomiosis como un padecimiento de transmisión hereditaria, años después Lori A. informa un caso de adenomiosis familiar, presente en tres generaciones por lo que puede suponerse que esta entidad responde a una alteración genética en la distribución de células Mullerianas.⁵

La teoría de la metaplasia celómica, permite suponer que es la transformación del epitelio celómico a tejido endometrial, (metaplasia). Este mecanismo fue descrito por Iwanoff en 1898 y Meyer en 1919⁶ y aducen que tanto los ductos mullerianos y epitelio ovárico siendo derivaciones del epitelio celómico, bajo estímulos apropiados. Las células peritoneales pueden asumir la apariencia de células endometriales. Esta teoría se basa fundamentalmente en la presencia de probables factores bioquímicos llamados *inductores* que pueden activar indistintamente las células peritoneales, para desarrollarse dentro de las células endometriales.

Nódulo adenomiótico. En 1992 Koninckx P.R.⁷ sustenta que el nódulo adenomiótico en el espacio rectovaginal, es un padecimiento específico y diferente a la endo-

metriosis peritoneal, al desarrollarse por una metaplasia celómica remanente de restos Mullerianos de localización subperitoneal⁸ no es regulado por esteroides circulantes, y en su contenido se observa una baja actividad mitótica y una baja de receptores a esteroides hormonales. En 100% de los casos se diferencia tejido endometrial y su actividad celular se comprobó en 97% Donnez.⁸

Estudios no invasivos para el diagnóstico de la endometriosis. El sistema inmune es el responsable de mantener una homeostasis, dentro de las múltiples células suspendidas, (FP) quizá la fundamental son los fagocitos mononucleares, que son los responsables de mediar la respuesta antigénica inflamatoria o bien servir de puente a la respuesta inmune específica. Los monocitos en sangre periférica (PBM) son la principal fuente de secreción o de síntesis de citocinas, TNF- α , IL-6, IL-8 IL-10 que en conjunto o sumadas a los macrófagos producto del tejido inflamatorio peritoneal, sugieren su participación en la patogenia de la endometriosis,⁹ son pruebas biológicas accesibles y prácticas, que deben estar presentes en los protocolos de estudio.

El uso de marcadores bioquímicos en el diagnóstico de la endometriosis se ha evaluado en sangre periférica siendo las más representativas: Ca 125 11, proteína C reactiva, (CRP) proteína sérica amiloide A (SAA), anticuerpos anticardiolipina (aCL), inmunoglobulina (Ig) G e IgM. Estas muestras deberán tomarse en los días 1,2, o 3 del ciclo y 8,9 o 10.

Los resultados obtenidos dependerán del cuadro de evolución

de la endometriosis, ej: en el grado III/IV (clasificación AFS). Ca 125 y CRP fueron elevadas, comparadas al grupo control (sanas) en tanto que la clase I, (III y IV) se elevaron la inmunoglobulina (Ig) M. y aCL. Abrão 1997.¹⁰

Como antígeno de superficie expresado por el epitelio celómico embrionario, el Ca 125 se puede tasar en el sangrado catamenial, encontrándose 89.3% mayor, que en la sangre periférica.¹¹

En esta esfera endocrina, es común asociar un hipergonadotropismo con marcada elevación de la hormona foliculotestimulante (FSH) este proceso propicia a nivel ovárico supuestamente la supresión de la meiosis, sin negar la participación de inhibinas, activinas, vaso-activina péptida intestinal y sobre todo la sustancia inhibitoria mulleriana (MIS), esta última hormona glicoproteica producida por las células de la granulosa se le atribuye el desarrollo folicular y la maduración ovular¹² al disminuir la síntesis esteroidogénica, las concentraciones de E2 y P4 séricas estarán disminuidas. Es de importancia señalar que pacientes con este síndrome desarrollan una respuesta autoinmune que interfiere con la estimulación ovárica o bien poseen anticuerpos anti-ovario, o antagonodotropinas¹³ acompañándose con la activación del fragmento del complemento C3 y C4. La segunda alternativa en presencia de FSH elevada (valores tomados en la fase folicular temprana) se induce a una mayor receptividad de LH en las células de la granulosa (Ubaldi F) 1997.¹⁴

En lo que corresponde a estudios de gabinete, la resonancia magnética (RM) practicada durante la fase premenstrual con la

técnica de saturación grasa, demostró 64% de las lesiones menores a 10 mm contra 6% cuando se emplea la técnica convencional, este procedimiento es útil como diagnóstico y pronóstico cuando se monitoriza como control post-tratamiento.¹⁵

Métodos invasivos

La punción del saco de Douglas, es un método de consultorio que en condiciones adecuadas puede recabar información muy importante:

La presencia de macrófagos, (FP) células que ejercen un mecanismo de defensa del mesénquima con gran actividad metabólica sintetizan y secretan en conjunto sustancias solubles como TNF, prostanoïdes, factores activos plaquetarios (PAFs), factores fibroblásticos del crecimiento y factores angiogénicos. Asimismo, la presencia de antígenos de superficie, pueden oscilar en 41 - 207 U/mL.¹⁶ Por último, la presencia de anticuerpos antiendometrio se liga a IgG en 78% de los casos.¹⁷

El estudio laparoscópico, procedimiento muy útil, muestra las características de la lesión permitiéndonos evaluar la capilaridad por mm² del estroma en la pared mostrándonos también su actividad, las condiciones tubarias que con un procedimiento de apoyo se evalúa cromatográficamente su permeabilidad, se visualiza el entorno pélvico, y se puede ratificar el diagnóstico por la biopsia (denominada dirigida). Se puede complementar el tratamiento con vaporizaciones de Co2, KTP (potasio titanyl fosfato) etc. Recientemente, con el advenimiento del laparoscopia transvaginal, instrumento

con endoscopio de < de 3mm ha minimizado los riesgos traumáticos a vísceras y vasos, lo que puede ocasionar cuadros de infección en un porcentaje de 0.4%.¹⁸

Estimulación. Resulta un poco difícil esterotipar un programa de estimulación ovárica en un síndrome como es el de la endometriosis donde el comportamiento hormonal es tan bizarro. Se mencionan defectos en la foliculogénesis (Ayer y col. 1987), anovulación (Mahmood y Templeton 1990), foliculo no roto (Brosens y col. 1978), defectos durante la fase lútea (Kasuhara 1989), hiperprolactinemia (Musse y col. 1982) pero estos factores se han encontrado en pacientes con cuadros de esterilidad sin datos de endometriosis (Papperell y McBain 1985).¹⁹

El objetivo que se persigue durante el crecimiento folicular en su proceso de maduración inducido por gonadotropinas, es el desencadenar una serie de eventos que incluyen la esteroidogénesis y la aparición de la meiosis del oocito, proceso que permite la ruptura folicular y la liberación del óvulo. Debemos recordar que el proceso de ruptura folicular y la maduración del oocito son dos eventos diferentes, que aunque van juntos, hay distintos factores que actúan en el proceso ovulatorio.

Mecanismo de la ruptura folicular. a) Aumento de la presión intrafolicular. b) Enriquecimiento de la síntesis de esteroides. c) Cambios enzimáticos de la fosfatasa ácida.²⁰ d) Reacción inflamatoria en la pared del foliculo. e) Actividad contráctil del ovario. f) Acción proteolítica en la pared

del folículo. g) Participación de citocinas en el líquido folicular.

Mecanismo de maduración del oocito

a) Maduración nuclear. b) Dispersión del cúmulus. c) Reducción de la corona radiada (a sólo una capa celular). d) Reinicio de la meiosis del ovocito. e) Luteinización de las células de la granulosa. f)

Maduración del citoplasma (generación de cAMP y adenosina) y fosforilación de proteínas a través del sistema proteína-Kinasa.

Ahora bien, debemos tener en cuenta que no todos los folículos tienen una dotación enzimática similar, hay algunos que por carencia no son capaces de aromatizar completamente la androstenediona (Ao) producidas por las células tecales, por lo que una parte (Ao) puede pasar al torrente circulatorio. En los trabajos de McNatti²¹ se demuestra que la producción de estrógenos en general y estradiol en particular, unos folículos difieren a otros, donde domina la producción de androstenediona (Ao), testosterona, incluso de hidrottestosterona. Esto habla de la necesidad de colaboración entre células de la teca interna y las células de la granulosa para la biosíntesis estrogénica. Si hay suficientes células de la granulosa, prácticamente todos los andrógenos que se biosintetizan en las células tecales podrán aromatizarse.

En 1971 Schally y Guillemin describieron la secuencia de los aminoácidos siendo: Glu-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli-NH₂ aminoácido con una vida media corta y potencia muy baja. Fujino en 1974²² sustituye la terminal Gli-NH₂ por una etilamida y la sustitución del aminoácido 6 por otros, lo que

permitió incrementar hasta 100 veces la potencia comparada con la hormona natural.

La GnRh, agonista liberadora de gonadotropinas, decapeptido descrito por Barry en 1985 describiéndose como una hormona que propicia la secreción de FSH, LH a nivel hipofisario, aunque se han encontrado receptores de GnRH en ovario, su duración de vida es de 4 a 12 minutos.

La aplicación de GnRH (Acetato de Buserelina) en el método de supresión (Down Regulation) se presenta 72 h después de aplicada, la duración es de 4 a 9 h. Inicialmente se manejaban sólo en pacientes con hipergonadotropismo Bourn Hall Clinic, UK. (Macnamee M. Edwards R y Elder K.) 1989,²³ aducen que la elevación de LH reduce considerablemente las fertilizaciones por los cambios importantes estructurales en la masa del cúmulo ooforo. Hoy día pensamos que el protocolo de supresión, como el programa largo de 15 días, dependerá del grado de severidad de la endometriosis y obvio será que las dosis de gonadotropinas dependerán de la cantidad recibida de GnRH.

Siendo la esterilidad una entidad multifactorial y el síndrome endometriótico un factor preponderante, la alteración en la motilidad espermática es un componente que está presente cuando se asocia a las causas del factor masculino, siendo las células germinales masculinas objeto para el diseño de su estudio y elaboración de un protocolo para su tratamiento, mismo que hemos llevado en los últimos nueve años.

Preparación del semen humano para los procedimientos de fertilización. El volumen del eyaculado se distribuye en dos

tubos y se deja a temperatura ambiente y 30 minutos, tiempo suficiente para que se lleve a cabo la licuefacción del plasma seminal, en caso que no se complete se colocan en la estufa a 37°C hasta que la licuefacción sea completa, se procede a practicar un espermograma de acuerdo a los métodos propuestos por *World Health Organization* (1980), el cual consiste en hacer mediciones de pH del semen, anotación del color, valoración de la viscosidad de la muestra después de 30 minutos de incubación, calificando dicha viscosidad desde 0 hasta 44. La movilidad se clasifica en tres grupos.

1. Movilidad *in situ*, 2. Movilidad errática, 3. Movilidad progresiva y rápida.

Este tipo de motilidad es el de mayor importancia para los fines de fecundación. Para contar el número de espermias se utiliza una cámara de Newbahuery un buffer de fosfatos O₂M+1% de formaldehído.

Al tubo No 2 se le agregan 2 mL de Medio F 10, este medio es una mezcla de sales inorgánicas, aminoácidos, vitaminas y ácido lipóico, piruvato de sodio, timidina y rojo fenol como indicador de pH. Actualmente, hemos agregado líquido folicular. Se encuentra un aumento de la motilidad espermática de 33 a 40%, empleando la técnica de capuchón en la primera inseminación y en la segunda se deja la muestra intrauterina. La mayoría de los laboratorios agregan antibióticos al preparado seminal, en el particular creemos no ser necesaria ya que con una buena técnica estéril en el manejo de gametos es suficiente.

Las bondades que hemos encontrado en cuanto a la reactivación de la motilidad y los

resultados obtenidos son satisfactorios, documentando 90% de fertilizaciones en óvulos capturados *in vitro*, además, que comparativamente al método con Percoll, éste es más económico.²⁴

CONCLUSIONES

Exponiendo el cuadro completo de lo que es en verdad la endometriosis, nos obliga a integrar un síndrome cuya participación inmunológica, hormonal y genética configuran una nosología irresolutiva a un tratamiento que no complete todas las aristas que lo integren, a todo esto, en la mayoría de los casos, se hace presente el factor esterilidad que puede ser primaria o secundaria. Se han analizado desde la respuesta de

un antígeno de superficie generado por una proteína desarrollada por la colágena en el tejido endometrial aberrante, provocando en nuestro organismo una respuesta autoinmune que generan los anticuerpos antiendometrio que en su estructura varían en sus pesos moleculares oscilando de 26 a 42 Kd, que ligándose a la (Ig)G se hacen presentes en 78% en el (FP).

Describíamos la asociación de hipergonadotropismo hipofisario, con todas las variedades o combinaciones de E2, P4, PRL, DHEAs (dehidroepiandrosterona sulfatada), pero debemos recordar que también hay probabilidades de cursar este síndrome con hipogonadotropismo hipofisario.

La descripción, como la indicación de los métodos invasivos y no invasivos en su análisis integral pertinente en cada caso.

Lo promisorio y relevante que queremos subrayar, tanto por lo económico como por los resultados obtenidos en el renglón de fertilizaciones de óvulos obtenidos durante los programas de estimulación, es el haber obtenido una adecuada fertilización en el orden de 90%. El método presentado por nosotros: Al medio Ham F 10 enriquecido con ácido ascórbico (1989) y líquido folicular Hicks (1996), (trabajo aún no publicado) este procedimiento abre un recurso más en las parejas que sumado al síndrome descrito, se asocian con oligo/astenospermia

REFERENCIAS

1. Sampson A.S.: Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*, 1927, 14: 422-40.
2. Stovall D, Ankers J y Hahne J.: Immunohistochemical detection of type I, III and IV collagen in endometriosis implants. *Fertil Steril*, 1992, 57: 984-89.
3. Aydin A, Oral E, Attar E, Tazuke S t Iolive S.: Monocyte Chemotactic protein - 1 concentration in peritoneal fluid of woman with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil Steril*, 1997 67: 1065-72.
4. Gazvani R, M, Christmas S, Queby S., m Kirwan J, Johnson P.M. y Kingsland R. Ch: Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in woman with endometriosis: relationship to stage of disease. *Hum Reprod*, 1998 13: 1957-61.
5. Emig L.E.: The elusive adenomyosis of the Uterus: its historical past and its present state of recognition. *Am J Obstet Gynecol* 1962 83: 154-63.
6. Ramey W.J. y Archer F.D.: Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993, 60: 1-14.
7. Donnez J, Nisolle M, Smoes P, Gillet N, Beguin S y Casanar-Roux F.: Peritoneal endometriosis and «endometriotic» nodules of the rectovaginal septum are two different entities. *Fertil Steril* 1996 66: 362-68.
8. Donnez J, Nisolle M, Casanar Roux F, Frion P y Da Vosta Ferreira N.: Stereometric evaluation of peritoneal endometriosis and endometriotic nodules of rectovaginal septum. *Hum Reprod*, 1995 11: 224-28.
9. Braun D, Gebel H, Rana N, y Dmowski W.: Spontaneous and induced synthesis of cytokines by peripheral blood monocytes in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996 65: 1125-29.
10. Abrão S.M, Podgac S, Braz M.F, Laudelino Or, Aristodemio J.P. y Oliveira R.M.: The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1997 12: 2523-27.
11. Franssen A, Heijden P, Thomas C, Doesburg W, Willemsen W y Rolland R.: On the origin and significance of serum CA-125 concentrations in 97 patients with endometriosis before, during, and after Buserelina Acetato, mifarellina, or danazol. *Fertil Steril* 1992 57: 974-79.
12. Mary E, Falla, Marra M, Cook Ch Carrillo A.: Mullerian - inhibiting substance in follicular fluid and serum a comparison of patients with tubal factor infertility polycystic ovary syndrome and Endometriosis. *Hum Reprod* 1997, 67: 962 - 65.
13. Wheatcroft N.J, Rogers C. A, Metcalfe R.A. 13.-Lentons E.A.: Is subclinical ovarian failure an autoimmune disease? *Hum Reprod* 1997, 12: 244-49.
14. Ubaldi F. Letters to Editor. *Fertil Steril*, 1997, 67: 1180.
15. Takahashi K, Okada S, Ozaki T, Kitao M y Sugimura K.: Diagnosis of pelvic endometriosis by magnetic resonance imaging using «fat saturation» technique. *Fertil Steril* 1994 5: 973-77.
16. Barbati D, Vinicio E, Spazini R, Ventura R y Montanino G.: Serum and peritoneal fluid Ca 125 levels in patient with endometriosis. *Fertil Steril* 1994 61: 438-42.
17. Mather S, Garza D, y Smioth L.: Endometrial autoantigens eliciting immunoglobulin (Ig) G, IgA and IgM. responses in endometriosis. *Fertil Steril* 1990, 54:56-63.
18. Brosens I, Gordts S, Campo R, y Rombauts L.: Transvaginal access heralds the end of standard diagnostic laparoscopy in infertility. *Hum Reprod* 1998, 13: 1762-63.
19. Prentice A y Ingamells S.: Endometriosis and infertility. *J British Fertil Soc* 1995, 1:1, 51-55.
20. González Diddi M, Rosendo B.J. y Gómez Arzapalo E.: Modificaciones en los niveles de fosfatasa ácida folicular en relación con la madurez ovular en el humano. *Ginec Obstet Mex* 1989 57:37-40.
21. McNatty K.P.: Hormonal correlates of follicular development in the human ovary. *J Biol Sci* 1981, 34: 249.
22. Fujino M.F. y Shinnagawa S.: Synthetic-analogos of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH)

- substituted in position 6 and 10. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 60: 406.
23. MacNamee M.C., Edwards G.R., y Kay T.E.: Short term luteinizing hormone releasing hormone, agonist treatment prospective trial of novel stimulation regimenes for in vitro fertilization, *Fertil Steril* 1989; 52: 264-69.
24. Tellez Martínez J, Gómez Arzapalo E, Rosendo Becerra J, González Diddi M. Preparación del semen humano para los procedimientos de fertilización «in vitro» (FIVTE) y transferencia intratubaria de gametos (TIG). *Archiv Invest Méd (Med)* 1989 20: 143-45.

Cateterización del ostium tubario bajo guía histeroscópica con control laparoscópico

■ Dr. Carlos Salazar López-Ortiz; Dr. Héctor L. Mondragón Alcocer; Dr. L. Hernández Vivar;
Dr. J.L. Castro López; Dr. V. Sánchez Solís R.

■ RESUMEN

Se considera que una de cada cinco parejas presenta un problema transitorio de esterilidad durante su vida reproductiva y que la causa más frecuente son los problemas tubarios; de ellos, la obstrucción proximal de las trompas de Falopio ocupa el primer lugar, ya que está presente entre 25 y 30% de los casos. Desgraciadamente, los métodos convencionales que se utilizan para estudiar la permeabilidad tubaria como la histerosalpingografía o bien, la observación directa por laparoscopia y cromohidrotubación, no permiten a menudo distinguir entre un llenado insuficiente de las trompas, un espasmo tubario o una obstrucción mecánica verdadera. Existen algunas técnicas de canulación tubaria selectiva como el cateterismo bajo guía histeroscópica, sumamente útiles para diagnosticar si existe permeabilidad tubaria o alguna enfermedad que ocluye parcial o totalmente la trompa de Falopio. Este procedimiento permite realizar un diagnóstico preciso y certifica si la obstrucción tubaria se debe a la presencia de patología verdadera o simplemente funcional o secundaria a un espasmo tubario; sirve además como procedimiento terapéutico ya que en el primer caso, permite destruir adherencias laxas y remover el material amorfo

intraluminal que obstruye la luz tubaria y permite canalizar la trompa de Falopio con el catéter logrando su permeabilización. El presente estudio pretende determinar la utilidad de la cateterización del ostium tubario por vía histeroscópica con control laparoscópico, utilizando el catéter de Novy (Cook, Ob/Gyn) en pacientes con problema de esterilidad por probable obstrucción proximal de una o ambas trompas de Falopio, para confirmar o descartar la presencia de patología obstructiva a ese nivel. Los resultados son evaluados en términos de permeabilidad tubaria uni o bilateral a largo plazo, y la tasa de embarazo intrauterino posterior al procedimiento.

(Salazar López O, C y col: Cateterización del ostium tubario bajo guía histeroscópica con control laparoscópico. Ginec Obst Mex 1990, 67:64)

■ SUMMARY

It is considered that one out of five couples present a transitory problem of infertility during their reproductive life and the most frequent cause is the tubarian pathology; from these, the proximal obstruction occupies between 25 and 30% of the cases. Unfortunately, the conventional method use to study tubarian

patency such as histerosalpingography or the direct observation by laparoscopy and selective chromotubation, frequently do not allow to differentiate between an insufficient filling of the tubes, tubarian spasm or a true mechanical obstruction. There are certain selective tubarian canulation techniques, for example, the catheterism with histeroscopic guidance which is extremely useful in the diagnosis of tubarian patency or in the confirmation of partial or total proximal tubal disease. The procedure permits to diagnose precisely the tubarian obstruction and also if it is due to the presence of a true pathology or simply functional, or secondary to a tubarian spasm; besides it also works as a therapeutic procedure since in the first case permits the lysis of laxe adherencies and the removal of the amorphous material that obstructs the tube and permits the catheterization. The present study determines the utility of catheterization of the tubarian ostium by hysteroscopy with laparoscopic control using the Novy (Cook, Ob/Gyn) catheter in patients with infertility problems due to proximal obstruction of one or both of the fallopian tubes, to confirm or discard the presence of a pathological obstruction. The results are evaluated in terms of tubarian permeability and the pregnancy rate after the procedure.

(Salazar Lopez O. C. y col: Catheterism of tubarian ostium under hysteroscopic guidance with laparoscopic control. Ginec Obst Mex 1999. 67:64)

Antecedentes

La tecnología actual permite profundizar en el conocimiento de la anatomía, fisiología y patología de las trompas de Falopio, hecho que modifica la tendencia intervencionista tradicional para corregir la obstrucción tubaria, aún cuando se trate de microcirugía.^{9,25-28}

Con los procedimientos actuales, endoscopias, microcirugía y estudios anatomopatológicos especiales, se ha demostrado que algunas obstrucciones de la trompa de Falopio se deben a la presencia de material proteínico en la luz del oviducto y que la introducción en la luz de cánulas y la irrigación del conducto con lavados o inyecciones a presión, son de utilidad para remover este material.^{2,8,20}

El primer intento que se conoce para introducir en la luz tubaria instrumentos utilizando la vía vaginal, se atribuye a W. Tyler Smith en 1847.

En 1856 Gardner⁴¹ describió un método para introducir a través de la vagina y de la cervix, sondas graduadas para que penetraran y dilataran las trompas de Falopio en casos de estenosis.

En 1970, Mohri utilizó un fibroscopio de 1mm de diámetro para examinar la luz tubaria, pero la mala iluminación y diferentes problemas técnicos le impidieron una visualización correcta.

Estos primeros intentos de realizar una endoscopia tubaria

por vía transvaginal, permitieron confirmar observaciones informadas en 1963 que describían la luz intramural e ístmica demasiado estrecha y tortuosa, hechos que impedían sondearla con facilidad. Sin embargo, con el paso del tiempo, la utilización de esta vía se ha hecho realidad; no sólo con técnicas histeroscópicas, sino también fluoroscópicas, ultrasonográficas, táctil, y en los últimos años, faloposcópicas; ofreciendo siempre la ventaja de evitar una cirugía abierta.^{13,44}

La cateterización guiada con ayuda visual sólo fue posible de realizar hasta el advenimiento del histeroscopia, instrumento que permite observar con claridad el ostium tubario y el resto del interior del útero. Paradójicamente, las primeras histeroscopias fueron realizadas para ocluir el segmento intramural del ostium con la finalidad de esterilizar definitivamente a la mujer; posteriormente la histeroscopia se utilizó para introducir cánulas en la luz tubaria, buscando el efecto contrario, diagnosticar los casos de obstrucción tubaria y permeabilizarlos de ser esto posible.^{30,33,35}

Menken cateterizó la trompa con un histeroscopia especial y un catéter de 3 French; Quíñones y colaboradores más tarde iniciaron los primeros estudios histeroscópicos en nuestro país; utilizando esta técnica con la finalidad de cateterizar el ostium tubario y definir las aplicaciones propias del procedimiento.³⁰

La tecnología y las investigaciones en el área cardiovascular dieron origen a nuevos catéteres que simplificaron la canulación tubárica e hicieron el procedimiento fácilmente reproducible y seguro; además, todas las

modificaciones a los instrumentos angioscópicos fueron aplicados posteriormente a la Faloposcopia.^{19,29}

La obstrucción tubaria llega a ocurrir entre 30 y 50% de las pacientes estériles, encontrándose a nivel proximal en 25% de estos casos. Se considera un problema de etiología multifactorial consecutivo a procesos inflamatorios, infecciosos, alteraciones congénitas y endometriosis.²³ Kerin¹⁸⁻²⁰ en sus investigaciones recientes utilizando la Faloposcopia, en un intento de establecer una clasificación de patología detectable por este procedimiento, ha descrito algunos defectos endotubarios básicos tales como: adherencias laxas y densas, lesiones polipoides, estenosis y oclusión fibrótica; así mismo describe un "esfínter" a nivel del ostium tubario, y sostiene que muchas de las obstrucciones proximales pueden obedecer a un espasmo del mismo.^{16,20,21,42}

Fubin y De Cherney mencionaron en 1954 la diferencia entre obstrucción y oclusión cornual, términos utilizados indistintamente hasta entonces. La obstrucción es secundaria a una alteración funcional, o al acúmulo de material amorfo intraluminal; y oclusión, es la existencia de un bloqueo anatómico como en el caso de la salpingitis ístmica nodosa, o la fibrosis intramural.^{6,31}

La obstrucción tubaria proximal uni o bilateral demostrada por histerosalpingografía, se presenta en 10 a 20% de las pacientes estudiadas por esterilidad, 30 a 60% de las mismas se informan como falsas positivas después de laparoscopia o laparotomía.^{11,24,27,36,43}

En 1985 se hicieron los estudios histológicos de segmentos tubarios proximales resecados de

mujeres a quienes se realizó anastomosis tubocornual después del diagnóstico preoperatorio de obstrucción del área proximal, no se pudo confirmar la oclusión en 15% de los segmentos tubarios estudiados.³⁷ Sulack y colaboradores en 1987 a su vez no encontraron la oclusión proximal en 11 de 18 segmentos estudiados, extirpados de pacientes con diagnósticos de oclusión proximal realizados por histerosalpingografía y laparoscopia con cromotubación; sin embargo, en algunas de ellas se encontró en el cabo proximal de la trompa material amorfo que hacía las veces de "tapón".^{37,38}

Resulta interesante comparar el estudio de Sulack con el de Letterie y Sakas, quienes realizaron estudios histopatológicos de los segmentos tubarios resecados en pacientes con obstrucción tubaria proximal; a las que se les intentó sin éxito cateterizar al ostium tubario antes de la cirugía, encontrando una oclusión en 93% de los casos.²²

Estos hallazgos apoyan el concepto de que un número significativo de diagnósticos de obstrucción tubaria proximal basados en histerosalpingografía y estudios de cromotubación por vía laparoscópica son infundados. Con base en ello se recomendó realizar procedimientos menos invasivos, en un intento de movilizar tales tapones mediante la irrigación del segmento tubario afectado, antes de recurrir a la anastomosis tubaria o a la reimplantación.^{2,13,27,38,41}

El aspecto histeroscópico normal de la unión útero-tubárica y una clasificación basada en su morfología fue descrita en 1988 por Vancille y Smichdt en la cual

se describe el aspecto normal de esta unión, con diámetro de 2mm y ausencia de poros glandulares endometriales así como menor vascularidad, algunos patrones de anormalidad se describen como diámetro del ostium mayor de 2mm o bien visualizar lesiones polipoides hiperplásicas o fibróticas leves o severas. Sin embargo, clasificaciones más precisas se lograron posteriormente gracias a estudios histológicos realizados en segmentos tubarios proximales alterados.^{22,37}

La salpingografía selectiva utilizando una cánula de metal fue realizada por primera vez por Cofman y Taylor en 1966.⁴⁰

El concepto de canulación transcervical para el diagnóstico y tratamiento de la obstrucción tubaria proximal permaneció sin avances durante 20 años y fue hasta mediados de los ochenta, que diferentes centros reintroducen la canulación transcervical retrógrada no invasiva en un intento por mejorar el diagnóstico de la patología tubaria y subsecuentemente desarrollar métodos transcervicales no invasivos para recanalizar las trompas con obstrucción a nivel proximal, ya sea con catéteres con guía metálica, o con globo.^{3,4,19}

Existen diversas técnicas para cateterizar los ostium tubarios. Platia y Krudy en 1985 utilizaron un catéter guía flexible para recanalizar las salpinges con control fluoroscópico en pacientes con obstrucción tubaria proximal.²⁹

La cateterización transcervical fue efectuada por primera vez, al colocar un dispositivo intratubario con fines anticonceptivos;^{5,30,33,35} posteriormente, su uso se extendió rápidamente para el tratamiento de la patolo-

gía tubocornual como alternativa de la microcirugía.

La ventaja fundamental de la cateterización por histeroscopia consiste en que el ostium tubario se puede visualizar directamente, además el control laparoscópico en estos casos es adecuado porque puede detectar procesos obstructivos distales o adherenciales que frecuentemente se asocian a la oclusión tubo-cornual.⁸

La introducción de un alambre cubierto de teflón por conducto quirúrgico del histeroscopio (también llamado canal operatorio), y su dirección dentro de la trompa para abrir una obstrucción proximal seguida por un embarazo intrauterino fue descrita por primera vez en 1987 por Daniells. La canulación histeroscópica exitosa y el lavado para tratamiento de la obstrucción tubaria proximal fue efectuada por Sulack en 1987.³⁸

Un método de tuboplastia en el que los oviductos ocluidos se abren de manera similar a la angioplastia con globo pero bajo observación histeroscópica, fue descrita por vez primera por Confinio en 1986.³

En un estudio piloto subsecuente del mismo autor, se establece que la tuboplastia con un globo transcervical puede lograr la permeabilidad tubaria en 92% de los casos como lo demuestra en una serie de 77 mujeres tratadas en esta forma, de las que 32 se embarazaron en los 12 meses siguientes y en el que 69% de las pacientes mostraron permeabilidad tubaria en la histerosalpingografía de control.⁴

Subsecuentemente a la tuboplastia con el empleo de este globo o balón, realizada originalmente por histeroscopia y adaptada para fluoroscopia; aparecieron técnicas

histeroscópicas con catéteres diversos, algunos de ellos fueron desarrollados con marcadores especiales para su visualización mediante ultrasonografía.

El cateterismo de la trompa de Falopio bajo control fluoroscópico, empleando un sistema de guía mediante un alambre coaxial y catéteres, fue utilizado por Thurmond para realizar salpingografía selectiva; en un estudio de 100 mujeres con diagnóstico de obstrucción tubaria proximal, el procedimiento tuvo éxito desde el punto de vista técnico ya que permitió observar las trompas en 86% de los casos. La observación a corto plazo de las pacientes que mostraban sus trompas permeables después de efectuar el procedimiento reveló una tasa de embarazos intrauterinos de 39% y de embarazos ectópicos de 6%. Todas aquellas con embarazos ectópicos tenían adherencias peritubarias o antecedentes de cirugía tubaria.^{39,40}

La evolución de los transductores ultrasonográficos transvaginales de alta resolución y la incorporación del sistema de mapeo Doppler, han hecho posible ver el catéter, el alambre guía y el movimiento de líquidos dentro de la trompa de Falopio durante el procedimiento, lo que permite un mejor control e inclusive utilizar este procedimiento en reproducción asistida.¹³⁻¹⁵ El ultrasonido tiene una ventaja adicional, evita la exposición de la paciente a las radiaciones como ocurre en la fluoroscopia; sin embargo, en términos de reproducción asistida, no es imprescindible para lograr la cateterización de la trompa uterina por vía transcervical.¹

Stern y Peters en 1991 efectuaron cateterismo transcervical

bajo control ultrasonográfico en nueve pacientes y lograron obtener permeabilidad tubaria en ocho de ellos (88%).

En 19 mujeres con diagnóstico de obstrucción proximal se logró permeabilidad de al menos una salpinge en 16 procedimientos (84%), logrando embarazo en cinco pacientes.¹³

Novy y colaboradores;²⁷ diseñaron un catéter diferente el cual es más delgado y significativamente más flexible que el catéter de globo; con él se efectuó una canulación transcervical bajo guía histeroscópica en 28 pacientes, teniendo éxito en 92% de los procedimientos.

Deaton realizó canulación histeroscópica con éxito en 72% de los casos, con una tasa de permeabilidad después del procedimiento de 73%, seis de las 11 pacientes se embarazaron después de la canulación tubaria.⁷ En resumen, la canulación histeroscópica de la trompa de Falopio es un procedimiento diagnóstico seguro, que es posible utilizar para efectuar un diagnóstico diferencial y detectar pacientes con oclusión tubaria verdadera; por otro lado, puede utilizarse en forma terapéutica en aquellos casos en que se trate de una obstrucción.

La canulación histeroscópica requiere de un histeroscopio rígido de 7 mm con canal operatorio en una camisa de 27 French. En aquellas mujeres con cavidad uterina pequeña o bien con retro o ante flexión severa, puede utilizarse un histeroscopio flexible de 4.9 m con canal operatorio de 2 mm, que permita el lavado continuo de la cavidad.

El catéter utilizado en el procedimiento con histeroscopio es el denominado de Novy cuyo set de

canulación incluye una camisa de 5 French, que permite el paso de un catéter flexible de 3 French, y una guía maleable de platino y teflón de 0.46 mm.

Si se utiliza un histeroscopio flexible, el catéter recomendado es el de Katayama, de 60-65 cm de longitud y 3 French de diámetro con guía flexible de 0.5 mm.

La canulación tubaria sirve como procedimiento diagnóstico y pronóstico para determinar la extensión del daño tubario. La cateterización de las trompas de Falopio por oclusión tubaria proximal resulta en permeabilidad en aproximadamente ocho a nueve de cada 10 pacientes.

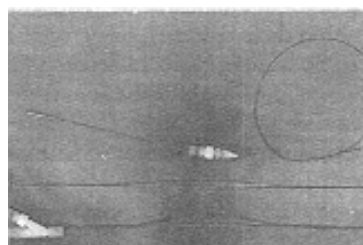
El porcentaje de embarazo de los seis a los 12 meses es de 23 a 39%; sin embargo, cuando existe daño tubario distal concomitante, es mayor el riesgo de embarazo ectópico con una frecuencia de 5 a 13%. La permeabilidad tubaria a largo plazo está en un rango de 57 a 82% de los procedimientos realizados y el porcentaje de embarazo, en 30 a 40%.^{14,16,21}

Sin lugar a dudas, el procedimiento de la cateterización tubaria como tratamiento para la obstrucción tubaria proximal, constituye una realidad terapéutica que sin desplazar a la técnica microquirúrgica, comprueba su factibilidad y eficacia en casos selectos.¹⁷

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 43 pacientes del servicio de esterilidad y reproducción asistida del Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo comprendido entre octubre de 1993 y febrero de 1997. Todas las pacientes contaban con el diagnóstico de OITP, uni o bilateral (20.9 y 79.1% respectivamente), realizado por

Figura 1



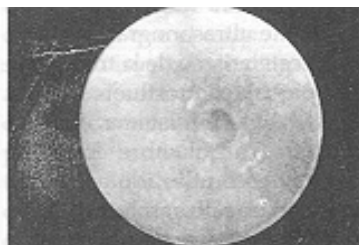
Catéter de Novy

Figura 3



Introducción del catéter

Figura 5



Ostium tubario permeable

histerosalpingografía y confirmado por vía laparoscópica.

Se utilizó un laparoscopio rígido de 0°, así como un histeroscopio de 12° (Storz); una bolsa infusora que permite mantener una presión constante (80-120 mm/Hg) con un flujo variable, y solución glucosada al 5%, utilizada como medio de distensión de la cavidad uterina. Para realizar la canulación del ostium se utilizó el catéter de Novy, cuya longitud es de 35 cm, su camisa es de 5.5 French de diámetro y contiene en su interior un catéter de 3.0 French de teflón con una guía flexible de 0.46 mm de diámetro.

Técnica para la cateterización tubaria por vía laparoscópica (figura 1 a 6)

Esta técnica requiere de un control por vía laparoscópica para evitar accidentes, predominantemente la perforación a nivel intersticial e ístmico; por lo tanto, las pacientes seleccionadas se programaron para el procedimiento quirúrgico, bajo anestesia general intravenosa, con intubación endotraqueal, en la fase proliferativa temprana del ciclo menstrual, se realizó laparoscopia con segunda punción suprapúbica e insuflación continua de CO₂, para realizar inspección pélvica inicial.

Se aplicó al cervix uterino pinza de Possi y cánula de Jarcho para realizar cromotubación ascendente preoperatoria con solución estéril sin azul de metileno, para corroborar el diagnóstico.

Posteriormente se realizó la dilatación del canal cervical hasta el diámetro necesario para introducir el histeroscopio e iniciar la histeroscopia utilizando como medio de distensión solución glucosada al 5% y regulando su infusión con bolsa infusora a una presión de 100 mm/Hg.

El catéter se arma previamente y bajo visión directa y vigilancia laparoscópica se cateterizó el ostium tubario de cada salpinge con el catéter de Novy.

Introduciendo el catéter con una lenta y firme presión, realizando suaves movimientos de rotación así como de avance y retiro, se penetró la salpinge hasta la región ístmica, posteriormente se retiró la guía del catéter y se efectuó cromotubulación selectiva con azul de metileno. Según el caso en particular se realizó el mismo procedimiento en la salpinge contralateral.

El avance del catéter hasta la porción proximal se vigiló por medio de laparoscopia, advir-

Figura 2



Catéter en dirección del ostium

Figura 4



Retiro de la guía metálica

Tabla I

Diagnóstico inicial	No. de casos	%
Esterilidad 1a	21	48.83
Esterilidad 2a	21	48.83
Esterilidad 1a	1	2.32

tiendo en su momento alguna complicación como perforación o falsa vía. Cuando se encontró resistencia que no pudo ser vencida gentilmente (tres intentos por *ostium*), se abandonó el procedimiento y se consideró como oclusión verdadera.

A los dos meses de realizado el procedimiento se evaluó a la paciente mediante control radiológico para evaluar la existencia de permeabilidad tubaria y dar medidas específicas para asegurar clínicamente la posibilidad de una gestación; o en su defecto demostrar la persistencia de la obstrucción.

■ RESULTADOS

Se realizaron 43 procedimientos en total, todos los casos fueron estudiados de acuerdo a los lineamientos establecidos por las normas del servicio de Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología.

La edad de las pacientes se encontró con una media de 32.47 años $\pm$ 3.43 días. El tiempo de estudio expresado en meses, una media de 7.94 y un tiempo de

Tabla III.

Histerosalpingografía mayo, 1993 - febrero 1997

Miomatosis	3
OTBP	23
OTBP / mioma	5
OTBP / pólipo	3
OTBP / sinequias	1
OTDP / mioma	1
OTIP	3
OTIP / mioma	1
OTIP / sinequias	1
Sinequias	1
Ninguno	1
Total	43

*O.T.P. uni o bilateral 86.04%

seguimiento de 8.06 ± 4.80 días, también expresado en meses.

El diagnóstico inicial fue el de esterilidad primaria para 21 casos (48.83%) y de infertilidad primaria en el caso restante (2.32%)(Tabla I).

Desde el punto de vista radiológico el diagnóstico de la obstrucción proximal se encontró en 86.04% (Tabla II).

Una vez realizada la histeroscopia con control laparoscópico, al comparar los hallazgos con los encontrados por histerosalpingografía, se encontró que solamente 79.1% de los casos (34 en total) correspondían realmente a una obstrucción tubaria proximal bilateral; 9.3% (4 casos) a obstrucciones derechas y 11.6% (5 casos) izquierdas (Tabla IV).

Se practicó la cateterización en 40 de los 43 casos, catalogando

Tabla V

Cateterización	43
Obstrucción	40
*Oclusión	3

*Salpingitis istmica nodosa/mioma

Tabla VI

Embarazos	21 / 43
Aborto	1
Evolución normal*	9
Ectópicos	1
Cesárea	4
Parto	6

aquellos casos en los que no fue posible su realización, como oclusiones verdaderas (Tabla V).

El éxito del procedimiento expresado en cuanto a la existencia de un embarazo posterior fue de 48.8% (Tabla VI), ya que 21 de los 43 casos presentaron embarazo; de éstos uno culminó en aborto espontáneo durante el primer trimestre; se presentó un embarazo ectópico; nueve han tenido una evolución normal hasta este momento y 10 embarazos han llegado a término.

En 27 pacientes se logró la cateterización en forma bilateral y en 13 de ellas unilateral.

En cada uno de los procedimientos practicados, no se presentó complicación grave alguna; solamente en uno de los casos se perforó la salpinge en el momento de la cateterización a nivel de la región ístmica sin presentar sangrado u otra alteración por lo que no ameritó tratamiento.

Tabla II

Factores Asociados

Cervical	1
Endometriosis	5
E.P.I.	1
Masculino	2
Miomatosis	8
Tuboperitoneal	12
Ninguno	14

Tabla IV

O.T.P.	No. de casos	%
Bilateral	34	79.1%
Derecha	4	9.3%
Izquierda	5	11.6%
Total	43	100.0%

■ CONCLUSIONES

La cateterización tubaria aparece como una alternativa excelente de tratamiento en pacientes con obstrucción tubaria proximal ya que permite que sólo en aquellos

casos en los que sea imposible la cateterización o se trate de una oclusión verdadera, se realice una reconstrucción de la unión tubocornual con microcirugía (20% de los casos).

Por otro lado, y con base en los resultados obtenidos, debe ofrecerse este procedimiento como método inicial para el tratamiento de la obstrucción tubaria a nivel proximal, ya sea unilateral o bilateral, en todos aquellos casos demostrados

radiológicamente y corroborados por endoscopia.

Es factible el embarazo después del procedimiento con una tasa en números reales superior, incluso, a otros estudios informados en la literatura; además, se trata de un procedimiento seguro y sencillo con el adiestramiento adecuado.

Es imprescindible el realizar un control laparoscópico ya que esto ofrece un rango de seguridad más amplio y es la única manera de

corroborar de inmediato la permeabilidad.

Aun cuando el número de casos presentados es pequeño para establecer el impacto en números reales sobre nuestra población, concluimos que en los resultados de este estudio, esta técnica ha demostrado su utilidad diagnóstica y terapéutica; es un procedimiento reproducible y seguro; y debe por tanto, ser efectuada en toda paciente con diagnóstico de obstrucción tubaria proximal.

■ REFERENCIAS

- Bauer O; Van der Ven H; Diedrich K; Al-Hasani S; Krebs D; Gembruch U.: Preliminary results on transvaginal tubal embryo stage transfer (TV-TEST) without ultrasound guidance. *Hum Reprod* 1990; 5:553.
- Coeman D; Van Belle Y; Vanderick G.: Tubal ostium membranes and their relation to infertility. *Fertil Steril* 1995; 63: 666.
- Confinio E; Friberg J; Gleicher N.: Transcervical balloon tuboplasty. *Fertil Steril* 1986; 46: 963.
- Confinio E; Friberg J.: Preliminary experience with transcervical balloon tuboplasty. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 370.
- Cooper J; Righerth H; Houk R; Aiken M.: Incidence significance and remission of tubal sterilization. *J Reprod Med* 1985; 30: 39.
- D Cherney A.: Anything you can do, I can do better...or differently. *Fertil Steril* 1987; 48: 374.
- Deaton J; Gibson M.: Diagnosis and treatment of cornual obstruction using a flexible tip guidewire. *Fertil Steril* 1990; 53: 232.
- Donnez J; Casanas-Roux F.: Prognostic factors influencing the pregnancy rate after microsurgical cornual anastomosis. *Fertil Steril* 1986; 46: 1089.
- Goldberg J; Friedman C.: Microsurgical fallopian tube transposition with subsequent term pregnancy. *Fertil Steril* 1988; 50: 660.
- Hammond M.: Valoración de la pareja infértil. *Temas actuales Ginecol y Obstet* 1987; 4: 727.
- Holst R.: Histerosalpingography in the evaluation on infertility. *Acta Radiology* 1993; 24: 253.
- Huges E; Shekelton P.: Ultrasound guided fallopian tube catheterization per vaginam: A feasibility study with the use of laparoscopic control. *Fertil Steril* 1988; 50: 986.
- Jaroslav Stern; Peters A; Coulam C.: Transcervical tuboplasty under ultrasonographic guidance: a pilot study. *Fertil Steril* 1991; 56:359.
- Jansen R; Anderson J.: Catheterization of the fallopian tube from the vagina. *Lancet* 1987; 2: 309.
- Jansen R; Anderson J.: Nonoperative embryo transfer to the fallopian tube. *Fertil Steril* 1988; 48: 920. *New England J Med* 1988; 319: 288.
- Khalid A; Thomas M.: New technique for selective transcervical ostial salpingography and catheterization in the diagnosis and treatment of proximal tubal obstruction. *Fertil Steril* 1991; 56: 980.
- Kamalini D; Nagel T; Malo J.: Hysteroscopic cannulation for the proximal tubal obstruction: A change for the better? *Fertil Steril* 1995; 63: 1000.
- Kerin J; Anderson R; Daykhovsky L; Stein A.: Falloposcopy. A microscopy technique for visual exploration of the human fallopian tube for the utero-tubal ostium to the fimbria using a transvaginal approach. *Fertil Steril* 1990; 54: 390.
- Kerin J; Daykhovsky L; Segalowitz J; Wade M; Grundfest W; Surrey E.: Falloposcopy: A microscopy transvaginal technique for diagnosing and treating endotubal disease. Incorporation guide wire cannulation and direct balloon tuboplasty. *J Reprod Med* 1990; 35: 606.
- Kerin J; Williams D; San Roman G; Pearlstone A; Grundfest W; Surrey E.: Falloposcopy classification and treatment of fallopian tube lumen disease. *Fertil Steril* 1992; 57: 731.
- Konrad Lisse; Sydow P.: Fallopian tube catheterization under ultrasonic observation: a simplified technique to evaluate tubal patency and open proximally obstructed tubes. *Fertil Steril* 1991; 56: 198.
- Letterie G; Sakas E.: Histology of proximal tubal obstruction in cases of unsuccessful tubal canalization. *Fertil Steril* 1991; 56: 831.
- Marconi G; Auge L; Youn E; Quintana R; Sojo E.: Salpingoscopy: systematic use in diagnostic laparoscopy. *Fertil Steril* 1992; 57: 742.
- Maroulis G; Yeco T.: Treatment of cornual obstruction by transvaginal cannulation without hysteroscopy or fluoroscopy. *Fertil Steril* 1992; 57: 1136.
- Mc Comb P.: The determinants of successful surgery for proximal tubal disease. *Fertil Steril* 1986; 46: 1002.
- Musidh J; Beherman S.: Surgical management of tubal obstruction of the utero-tubal junction. *Fertil Steril* 1983; 40:423.
- Novy M; Thurmond A; Patton P.: Diagnosis of cornual obstruction by transcervical fallopian tube cannulation. *Fertil Steril* 1988; 50: 434.
- Patton P; Williams T; Coulam C.: Microsurgical reconstruction of the proximal oviduct. *Fertil Steril* 1987; 47:35.
- Platia M; Krudy A.: Transvaginal fluoroscopic recanalization of a proximal occluded oviduct. *Fertil Steril* 1985; 44: 704.
- Quiñones-Guerrero R; Alvarado-Duran A; Aznar-Ramos R.: Tubal catheterization. Applications of a new technique. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114: 674.
- Rubin I.: Uterotubal insufflations: Value in the treatment of tubal obstruction to ovular migration. *Fertil Steril* 1954; 54: 31.
- Ragni G; Lombroso G.: Training for transcervical fallopian tube catheterization under laparoscopic control. *Hum Reprod* 1990; suppl 5:99.

33. Siegler A; Hulka J.: Reversibility of female sterilization *Fertil Steril* 1985; 43: 499.
34. Siegler A.: Hystero-graphy and hysteroscopy in the infertile patient. *J Reprod Med* 1977; 18: 143.
35. Sciarra J, Keith L.: Hysteroscopy sterilization. *Obst Gynecol Clinics of North America* Sept 1995;22:581.
36. Snowden E; Jarret J.: Comparison of diagnostic accuracy of laparoscopy, hysterosalpingography and hysteroscopy in evaluate of female infertility. *Fertil Steril* 1984; 41: 709.
37. Sulak P; Letterie G; Coddington C; Hayslip C; Woodward J; Kein T.: Histology of proximal tubal occlusion. *Fertil Steril* 1987; 48:237.
38. Sulak P; Letterie G; Hayslip C; Coddington C; Klein T.: Hysteroscopic cannulation and lavage in the treatment of proximal tubal occlusion. *Fertil Steril* 1987; 48:493.
39. Thurmond A; Rosch J.: Nosurgical fallopian tube recanalization for treatment of infertility *Radiology* 1990; 174:371.
40. Thurmond A; Nevy M; Uchida B; Rosch J.: Fallopian tube obstruction selective salpingography and recanalization. *Radiology* 1987; 163:511.
41. Valle R.: Tubal cannulation. *Obst Gynecol Clinics of North America* Sept 1995; 22:519.
42. World Health Organization: A new Hystero-graphic approach to the evaluation of tubal spasm and spasmolytic agents. *Fertil Steril* 1983; 39:105.
43. World Health Organization.: Comparative trial of tubal insufflation, hysterosalpingography and laparoscopy, with dye hydrotubation for assessment of tubal patency. *Fertil Steril* 1983; 46: 1101.
44. Pearlstone A; Surrey E; Kerin J.: The linear everting catheter: a nonhysteroscopic, transvaginal technique for acces and microendoscopy of the fallopian tube *Fertil Steril* 1992; 58: 854.

Prevención de enfermedades graves en recién nacidos aparentemente sanos, mediante nuevos métodos de diagnóstico neonatal

■ Dr. Antonio Velázquez

■ RESUMEN

El beneficio del Tamiz Neonatal Ampliado es muy alto en relación con su costo, que es razonablemente bajo. La *Society for Inherited Metabolic Disorders*, que es la principal asociación médica en el mundo dedicada a estas enfermedades, ha urgido recientemente a los responsables de la salud neonatal, a que amplíen en esta forma sus programas de Tamiz Neonatal (comunicación personal). Hasta donde sea posible, su uso debe generalizarse a todos los recién nacidos.

(Velázquez, A.: Prevención de enfermedades graves en recién nacidos aparentemente sanos, mediante nuevos métodos de diagnóstico neonatal. *Ginec Obst Méx* 1999; 67:72)

■ SUMMARY

The benefit of Tamiz Neonatal Ampliado is very high in relation with its cost, which is reasonably low. The *Society for Inherited Metabolic Disorders*, which is the main association in the world dealing with these diseases, has recently urged the responsible ones for neonatal health, so they increase their

programs about Tamiz Neonatal (personal communication), as much as possible; its use should cover all new borns.

(Velázquez, A.: Prevention of serious diseases in new borns apparently healthy, with new methods of neonatal diagnosis. *Ginec Obst Méx* 1999; 67:72)

Después de nueve meses de espera, el nacimiento de un nuevo ser en apariencia normal, trae un justificado alivio a los padres y al ginecoobstetra. En unos pocos casos, desgraciadamente, a las pocas semanas o meses se manifiestan las consecuencias de una enfermedad que, aunque todavía no rebasa el umbral clínico, estaba ya latente en el recién nacido. Necesariamente pasa el tiempo para que el cuadro clínico se haga evidente, se hagan los estudios necesarios y se llegue finalmente al diagnóstico. Dado que estos padecimientos son poco frecuentes y complejos, este lapso tiende a ser más largo que lo usual y, para entonces, el daño suele ser grave e irreversible, cuando no fatal.

Para algunos de estos trastornos existe la posibilidad de detección al nacimiento, cuando aún no se ha instalado el daño orgánico, lo que permite aplicar a tiempo un tratamiento que lo

evite o, al menos, lo controle. Esta detección se logra mediante el tamiz neonatal,^{1,2} que es un conjunto de estudios que se practican en gotas de sangre capilar, usualmente obtenidas del talón y colectadas en papel filtro específico (la llamada «tarjeta de Guthrie»).³ Ha sido muy efectivo para prevenir el retraso mental en pacientes con fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito.^{4,6} En México es obligatorio tamizar para este último padecimiento a todos los recién nacidos;⁷ la Secretaría de Salud y el Instituto Mexicano del Seguro Social tienen programas nacionales para su detección neonatal. En el programa de la Secretaría de Salud,^{5,6} el año pasado se llegó al millón de niños sujetos a tamiz, lo que ha resultado en la prevención del retraso mental en cerca de 500 niños mexicanos (al 31 de diciembre de 1997 se habían estudiado a 1,140,364 neonatos, detectándose a 464 con HC, lo que da una frecuencia de 1:2,458). En este programa se ha buscado también a neonatos con fenilcetonuria, aunque el número de recién nacidos en quienes se ha estudiado este padecimiento ha sido considerablemente menor; 18,719, habiéndose encontrado a un afectado.

Además, el tamiz neonatal se practica en muchas maternidades

Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría e Instituto de Investigaciones Biomédicas UMAN México, D.F.

privadas del país; en algunas se buscan también pacientes con otros defectos metabólicos, como la enfermedad de orina de jarabe de arce o «maple», la homocistinuria, la tirosinemia y/o la fibrosis quística.

Desgraciadamente, pocos de los laboratorios que realizan estos estudios tienen un control de calidad adecuado, y se han documentado casos de niños con retraso mental debido a uno de estos padecimientos, cuyos resultados de tamiz neonatal fueron informados falsamente como normales (manuscrito en preparación).

En la actual década de los noventa, gracias a la adaptación de nuevas tecnologías al estudio de la misma muestra de sangre recolectada en papel filtro, se ha desarrollado el Tamiz Neonatal Ampliado.^{8,9} Con él se ha logrado aumentar, de seis a cuarenta, el número de enfermedades que pueden descubrirse neonatalmente; todas tienen consecuencias muy graves, generalmente irreversibles, si se descubren después de que aparezcan las manifestaciones clínicas, y ocasionan un altísimo número de años de vida perdidos.¹⁰ Pero son prevenibles si se el tratamiento se inicia desde las primeras semanas de vida.⁸ Estas enfermedades alteran el metabolismo infantil, y casi todas son de origen genético.¹¹ Como la mamá es normal, antes del nacimiento ella realiza las funciones que su hijo enfermo no puede efectuar; por ello el niño afectado nace sano y es hasta después del parto, cuando inicia su vida independiente, que se desencadena la enfermedad.

Las consecuencias clínicas de padecimientos actualmente detectables por el tamiz neonatal

ampliado (y algunos ejemplos de ellos), incluyen retraso mental (defectos en el metabolismo de aminoácidos, como la fenilcetonuria y la homocistinuria); crisis agudas en las primeras semanas o meses de vida (variedad «perdedor de sal» de la hiperplasia suprarrenal congénita); cuadros sépticos o síndrome de Reye (enfermedad de orina de jarabe de arce o «maple», trastornos del ciclo de la urea, acidemias propiónica, metilmalónica, isovalérica); trastornos neuromusculares, cardíacos o muerte súbita (trastornos de la carnitina y de la oxidación de ácidos grasos); inmunodeficiencias (defectos de la adenosina deaminasa o de la biotinidasa); síndromes colestásicos (galactosemia); o problemas pulmonares y digestivos (fibrosis quística).¹¹

Aunque individualmente estos padecimientos son poco frecuentes, en conjunto no lo son; aproximadamente uno de cada mil recién nacidos presenta uno de ellos. Hemos encontrado pacientes con todas estas enfermedades en México (manuscrito en preparación) o en poblaciones de origen mexicano en Estados Unidos (*Metabolic Information Network*: comunicación personal).

Los dos ejemplos clásicos son la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito. La primera es un ejemplo de intoxicación: los pacientes no pueden metabolizar el aminoácido fenilalanina, un componente de todas las proteínas de la dieta, empezando por las de la leche materna, que para estos pacientes se convierte en un tóxico. En cambio, el hipotiroidismo congénito es ejemplo de la incapacidad del enfermo de sintetizar un compuesto esencial —en este caso la hormona tiroidea— que sí

pueden producir los niños normales. En el primer tipo de trastornos el tratamiento consiste en evitar la intoxicación; en el segundo, en administrar la sustancia que el organismo enfermo no puede fabricar. La muestra se toma después de que el recién nacido empieza a recibir alimentación, para que si hay una anomalía, pueda ser detectada; generalmente en el segundo o tercer día de vida.¹ Para que la efectividad del tamiz neonatal sea máxima en la prevención de enfermedades, hay que realizarlo durante las primeras dos semanas de vida, pero si esto no es posible, es todavía útil hasta los 2-3 meses de edad.²

Entre las nuevas técnicas aplicadas al tamiz neonatal destaca la espectrometría de masas en tandem.^{12,13} La espectrometría de masas es un procedimiento que determina con gran precisión el peso y la estructura de átomos y moléculas. Se dice que es «en tandem» cuando se utilizan dos espectrómetros de masas unidos entre sí. El primero dispersa (separa) a los diferentes iones moleculares presentes en una mezcla compleja como la sangre; después estos iones son fragmentados, y el segundo espectrómetro separa los fragmentos iónicos para su análisis. El resultado es un procedimiento rápido y reproducible, que permite la identificación y cuantificación de una gama muy grande de compuestos orgánicos, y la detección oportuna de varias decenas de enfermedades, entre ellas defectos en el metabolismo de aminoácidos y ácidos orgánicos¹⁴⁻¹⁷ y trastornos de la carnitina y de la oxidación de ácidos grasos.^{18,19} Dada su gran especificidad y sensibilidad, no da

resultados falsamente negativos, que se habían vuelto relativamente frecuentes ante la tendencia de dar de alta de las maternidades a los neonatos en forma cada vez más temprana, y prácticamente elimina los falsos positivos.²⁰ Otros enfoques que han ampliado la gama de trastornos que se pueden describir por el tamiz neonatal, usando la misma tarjeta de Guthrie

que se emplea para la detección del hipotiroidismo congénito, son la enzimología, la fluorometría, los ensayos inmunoenzimáticos, el enfoque isoelectro y el estudio directo del ADN búsqueda de mutaciones específicas.²¹

En resumen, el beneficio del Tamiz Neonatal Ampliado es muy alto en relación con su costo, que es razonablemente bajo. La *Society*

for Inherited Metabolic Disorders, que es la principal asociación médica en el mundo dedicada a estas enfermedades, ha urgido recientemente a los responsables de la salud neonatal, a que amplíen en esta forma sus programas de Tamiz Neonatal (comunicación personal). Hasta donde sea posible, su uso debe generalizarse a todos los recién nacidos.

REFERENCIAS

1. Anónimo: National Research Council, Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Genetic screening: programs, principles, and research. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 1975.
2. American Academy of Pediatrics. Newborn screening fact sheets. Pediatrics 1989; 449:464.
3. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 1963; 32:338-343.
4. Seymour CA, Cockburn F, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers RA, Lord J, Addison GM, Wilcox AH, Bain MD. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. Health Technol Assess (Winch Eng) 1997;1(11):1-IV.
5. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Salud Públ Méx 1994;36:249-256.
6. Loera-Luna, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C, Velázquez A. Resultados del Programa para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. Bol Med Hosp Infant Mex 1996;53:259-263.
7. Norma Oficial Mexicana para la Atención de la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y al Recién Nacido. NOM-007-SSA2-1993.
8. Naylor EW. New technologies in newborn screening. Yale J Biol Med 1991;64:21-24.
9. Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. Bol Med Hosp Infant Mex 1988; 55: 313-315.
10. Stickle G. What priority, human life? Am J Publ Health 1965; 55:1692-1698.
11. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 1995.
12. Millington DS, Kodo N, Norwood, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. J Inher Metab Dis 1990; 13:321-324.
13. Sweetman L. Newborn screening by tandem mass spectrometry. Clin Chem 1996; 42:345-346.
14. Chase D, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. Clin Chem 1993;39:66-71.
15. Chase D, Hillman SL, Millington DS, Kahler SG, Roe CR, Naylor EW. Rapid diagnosis of maple syrup urine disease in blood spots from newborns by tandem mass spectrometry. Clin Chem 1995;41:62-68.
16. Chase D, Hillman SL, Millington DS, Kahler SG, Adam BW, Levy HL. Rapid diagnosis of homocystinuria and other hypermethioninemias from newborns' blood spots by tandem mass spectrometry. Clin Chem 1996; 42:349-355.
17. Vianey-Saban C, Cuffon N, Delolme F, Guibaud P, Mathieu M, Divry P. Diagnosis of inborn errors of metabolism by acylcarnitine profiling in blood using tandem mass spectrometry. J Inher Metab Dis 1997;20:411-414.
18. Ziadeh R, Hoffman EP, Finegold DN, Hoop RC, Brackett JC, Strauss AW, Naylor EW. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. Pediatr Res 1995;37:675-678.
19. Chase D, Hillman SL, Van Hove JLK, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. Clin Chem 1997; 43:2106-2113.
20. Chase DH, Millington DS, Hillman SL. The role of tandem mass spectrometry in reducing the number of false positive and false negative results in the diagnosis of metabolic disease from dried blood spots. En : Pass KA, Levy HL, editores. Early Hospital Discharge: Impact on Newborn Screening. Washington: U.S. Department of Health and Human Services; 1995. P.272-283.
21. Naylor EW. Biochemical versus molecular newborn screening. Screening 1995; 4:41-45.

Receptores a progesterona en el pronóstico de la terapia en pacientes pre y posmenopáusicas con lesiones escamosas intraepiteliales y por cáncer cérvico uterino

■ *Dr. José Luis González Sánchez, **Dra. Alma Maricela Román, ***QFB E. Lucía Salazar Esquivel.

■ RESUMEN

Se menciona que la presencia de receptores a progesterona (RPg) es más significativa que la presencia de receptores estrogénicos en relación al valor pronóstico en cáncer de cervix. El objetivo fue determinar si hay correlación en el contenido de RPg en biopsias de pacientes pre y posmenopáusicas, con cervix normal, lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de bajo grado (VPH-NIC I) y alto grado (NIC II-III), como por cáncer cérvico uterino. De mayo a octubre de 1996, se estudiaron sesenta y tres pacientes que acudieron al Servicio de Colposcopia con el diagnóstico de citología anormal a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) solo o asociado a virus del papiloma humano (VPH). A todas se les realizó colposcopia y se procedió a tomar dos biopsias de la lesión sospechosa, las cuales se enviaron a estudio histopatológico y de RPg, los cuales posteriormente se correlacionaron. Las pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con LEI de bajo grado, mostraron valores promedio del

grupo RPg de 16.81 fmol/mg, proteína, y valores negativos respectivamente. Con respecto a LEI de alto grado los valores de RPg hallados en las pacientes premenopáusicas fueron 20.31 fmol/mg, proteína, mientras que para las pacientes posmenopáusicas los valores fueron 3.8 fmol/mg, proteína. En cáncer cérvico uterino las concentraciones de RPg fueron más altas respecto a LEI tanto en la premenopáusicas como en las posmenopáusicas. Se concluye que la presencia de RPg puede no estar perdida en la transformación a LEI de alto grado y por cáncer cérvico uterino, por lo que puede ser útil como factor pronóstico en la selección de grupos de pacientes para tratamientos conservadores o radicales.

(González S, J.L. y col: Receptores a progesterona en el pronóstico de la terapia en pacientes pre y posmenopáusicas con lesiones escamosas intraepiteliales y por cáncer cérvico uterino. Ginec Obst Mex 1999;67:75)

and postmenopausal, with normal cervix, Low-Grade squamous intraepithelial lesions (LGSIL) and High-Grade (HGSIL), and invasive cancer. Sixty three patients with abnormal cytology; colposcopy was carried out and two biopsies were taken from the suspicious lesion, they were sent for histopathological study, and for RPg; both studies were correlated later. Both pre and postmenopausal with LGSIL, the RPg the mean values were 16.81 fmol/mg, protein, and values negative, respectively. With regard to HGSIL, the RPg content, the mean values was 20.31 fmol/mg, protein in pre-menopausal patients, whereas it was 3.8 fmol/mg, protein in postmenopausal patients. It was seen that RPg concentration is higher in invasive cancer than to LGSIL and HGSIL patients in pre and postmenopausal. It is concluded that this study on quantification to RPg receptor level measurement may well be to select poor prognostic groups of patients for inclusion in the management of squamous intraepithelial lesions and invasive cancer.

■ SUMMARY

The objective of this study was to know if there is a correlation in contents progesterone receptors (RPg) in biopsies from patients pre

(González S, J.L. y col: Progesterone receptors in the prognosis of therapy in pre and postmenopausal patients with squamous intraepithelial lesions and by cervicouterine cancer. Ginec Obst Mex 1999; 67:75)

Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.
Clínica de Colposcopia y Patología del Tracto Genital
Inferior. Unidad de Investigación Clínica. Sección de
Receptores Hormonales en Biomedicina
* Coordinador del Servicio de Colposcopia
** Médico en adiestramiento en Colposcopia
*** Investigador Nacional

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y el cáncer cervicouterino han sido considerados tradicionalmente como lesiones no hormono-dependientes, en los que los factores epidemiológicos asociados con el comportamiento sexual son los más importantes. Sin embargo, teniendo en cuenta la relación de las hormonas esteroides sexuales con el aparato genital, siempre ha preocupado su posible influencia en la génesis, tanto de la NIC como del cáncer cervicouterino, especialmente desde que los tratamientos con este tipo de hormonas se generalizaron.

Los valores de receptores estrogénicos (RE) y el de receptores a progesterona (RPG) han sido de gran utilidad clínica en el manejo de los cánceres de mama,¹ y de endometrio,² ya que pueden predecir la respuesta a la manipulación hormonal.³

La relación de las hormonas esteroideas con la NIC y el cáncer cervicouterino se ha demostrado mediante la existencia de receptores hormonales, tanto en epitelios normales como patológicos.⁴ La concentración de RPG tiene un pico en el momento de la ovulación, lo que refleja la capacidad de los estrógenos para aumentar los receptores de los progestágenos, habiéndose demostrado una mayor supervivencia en pacientes premenopáusicas con RPG positivos.⁵ En el carcinoma cervical no se ha observado dependencia hormonal del tumor, aunque estudios recientes han demostrado la presencia de RE y RPG en tejido cervical normal, con LEI y por cáncer cervicouterino,^{6,13} sin embargo, algunos informes preliminares contrastan con la significancia biológica y clínica de los

receptores hormonales en estos tumores. Algunos investigadores han demostrado una significancia pronóstica de los receptores estrogénicos en los carcinomas cervicales, otros creen que la medición de estos receptores hormonales no tiene valor significativo en el manejo clínico de los carcinomas cervicales.⁷

El objetivo de nuestro estudio es observar si hay una correlación entre el valor de receptores a progesterona en pacientes pre y posmenopáusicas con cervix normal, lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de bajo grado (VPH-NIC I), y alto grado (NIC II-III), así como por cáncer cervicouterino, que permitiera seleccionar grupos de tratamientos conservadores o radicales.

MATERIAL Y MÉTODOS

De mayo a octubre de 1996, se estudiaron 63 pacientes, las cuales acudieron a la Clínica de colposcopia del Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social, con el diagnóstico de citología anormal a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) sola o asociada a infección del virus del papiloma humano (VPH). A todas las pacientes se les realizó colposcopia simple y compuesta con ácido acético al 3%, se procedió a la toma de dos biopsias dirigidas de la lesión sospechosa. Del tejido obtenido un fragmento se colocó en solución de formol al 5% y se envió a estudio histopatológico y el otro fragmento de (0.040-0.080 g) se colocó en un frasco con solución fisiológica y se refrigeró a 4 grados centígrados para estudio de RPG. Posteriormente, el tejido se congeló en nitrógeno líquido hasta su procesamiento, el cual se

llevó a cabo en un lapso no mayor de cinco días.

Extracción de receptores totales

El procedimiento metodológico se realizó a una temperatura entre 0-4 grados centígrados. El tejido se descongeló en hielo y se fragmentó finalmente. Se adicionó 0.5 mL de una solución en proporción de 1:4 que contiene *buffer* TETG: *buffer* TETG • KCl. La solución TETG contiene Tris • HCl 10 mM, EDTA 1.5 mM, Tioglicerol 10 mM. Glicerol 10% a pH 7.4. Para la solución TETG • KCl, la solución TETG fue adicionada de KCl 0.8% a un pH 8.5. El tejido se homogenizó en un émbolo vidrio-vidrio. Todo el procedimiento se realizó a 4 grados centígrados. El homogenizado se sometió a ultracentrifugación en un rotor Ty65 en una centrifuga refrigerada Beckman L8-80 a 105,000 x g durante 30 minutos. Del sobrenadante se tomaron alícuotas para la determinación de receptores a progesterona.

Cuantificación de receptores a progesterona

Los receptores a progesterona se determinaron incubando 200 µL del sobrenadante con varias concentraciones (0.25-5 nM) de H-ORG-2058 (52 Cimmol⁻¹) (Amersham International, Amersham, UK). La unión no específica fue determinada usando 200-fold de ORG-2058 no radiactivo (Organon, OSS, Amersham, UK). El citosol fue preincubado con 200-fold de dexametasona, (Sigma Chemical Co., ST. Louis, Mo, USA) para saturar los sitios de unión a glucocorticoides, la incubación se realizó durante 18 horas a cuatro grados centígrados.

Separación de esteroide libre y unido al receptor

Las fracciones libres y unidas, se separaron por la técnica del carbón cubierto con dextrán. Esta suspensión contiene carbón Norit A al 0.25%, dextrán T70 0.25% y Tris (hidroxi-metil-amino-metano 0.01) con pH 8.0. Después del tiempo de incubación para la separación del complejo (Pg - R) se adicionaron 300 µL de esta suspensión a cada tubo y se agitaron dos veces en un lapso de 10 minutos a 4 grados centígrados, el carbón se sedimentó en una centrífuga Beckman J-6B a 25 x g por 10 minutos. La reactividad debida al complejo (Pg - R) se cuantificó en el sobrenadante en un contador Packard Tri-Carb 3380 utilizando instagel como líquido de centelleo.

Los valores de RPg de más de 6 femtomol/mg de proteína, se consideraron "receptor positivo" y los menores a este valor, se consideraron "receptor negativo".

■ RESULTADOS

El rango de edad fue de 20 a los 70 años, con media de 39.5 años, con más de la mitad de las pacientes entre los 20 a 40 años (Tabla I).

El número de gestas fue en promedio de 3.8 embarazos y

Tabla II

Diagnóstico histopatológico del grupo de estudio

Diagnóstico histopatológico	Premenopáusicas		Posmenopáusicas	
	No.	%	No.	%
Normal	17	27	3	5
Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado	20	31	1	2
Lesión escamosa intraepitelial de alto grado	16	25	3	5
Cáncer cérvico uterino invasor	2	3	1	2
Total	55	86	8	14

ninguna de las pacientes tuvo el antecedente de uso de anti-conceptivos hormonales.

El diagnóstico histopatológico para LEI de bajo y alto grado predominaron en más de la mitad de las pacientes, siendo en su mayoría premenopáusicas respecto a las posmenopáusicas. (Tabla II).

En la tabla III se muestra que de 63 pacientes del estudio sólo en 33 (52%) se encontraron RPg positivos, siendo negativos las restantes, predominando los RPg positivos en premenopáusicas ya que únicamente en dos pacientes posmenopáusicas los RPg fueron positivos. Las concentraciones de RPg variaron de 8 a 30.4 fmol/mg/proteína en LEI de bajo grado, 9.4 a 32 fmol/mg/proteína en LEI de alto grado y para cáncer cérvico uterino de 23.2 a 72.2 fmol/mg/proteína.

La tabla IV muestra el valor promedio de RPg en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con LEI de bajo y alto grado los cuales son más bajos que con cervix normal, así también los valores de RPg en las pacientes premenopáusicas con LEI de alto grado son más altos respecto a LEI de bajo grado. En las pacientes con cáncer cérvico uterino los RPg fueron altos tanto en mujeres premenopáusicas como en posmenopáusicas respecto a las LEI.

■ COMENTARIO

Conforme a su clasificación histopatológica los niveles de RPg positivos que encontramos son más elevados en aproximadamente 25% en LEI de alto grado en comparación a LEI de bajo grado. Esto concuerda con Monsonego y col⁸ que han señalado un aumento

Tabla I

Grupo de edad de pacientes en estudio

Edad	No. de casos	%
20-30	22	35
31-40	21	33
41-50	12	19
51-60	2	3
61-70	6	10
Total	63	100

Tabla III

Presencia de receptor es a progesterona en pacientes pre y posmenopáusicas

RPg Fmol/mg/proteína	Premenopausia		Posmenopausia	
	No.	%	No.	%
Positivos*	31	56	2	25
Negativos	24	44	6	75
Total	55	100	8	100

*+ de 6 fmol/mg/proteína

Tabla IV

Valor promedio del grupo de pacientes con receptor a progesterona positivo

Diagnóstico histopatológico	Grupo premenopausia	No.	Grupo posmenopausia	No.
Fmol/mg/proteína			Fmol/mg/proteína	
Normal	11	25.57	1	65.5
Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado	11	16.81	-	-
Lesión escamosa intraepitelial de alto grado	8	20.31	-	-
Cáncer cérvico uterino invasor	1	72.2	1	23.4
total	31		2	

de RPg progresivamente mayor cuanto más avanzado es el grado de NIC, no así en otros estudios⁹ que informan niveles de RPg en la NIC más bajos, refiriendo que esta desaparición de receptores con la transformación maligna, explicaría la falta de respuesta del cáncer cérvico uterino a la terapia hormonal y su correlación entre la progresión tumoral y la función ovárica.

En el cáncer cérvico uterino los datos referentes a RPg son también contradictorios, ya que hay estudios,¹⁰ que informan positividad entre 30 y 75% de los cánceres, los cuales guardan relación con nuestros hallazgos ya que de tres pacientes en dos de ellas encontramos RPg positivos tanto en premenopáusicas como en pos-

menopáusicas mostrando con su presencia que los RPg no están perdidos en la transformación de LEI de bajo grado a cáncer cérvico uterino. Otros autores^{8,10} refieren RPg en niveles bajos inclusive negativos. Con las mismas excepciones que para los RE³⁴ los RPg también se suelen correlacionar con el pronóstico clínico.³⁵

De las hipótesis que tratan de explicar el mecanismo por el que las hormonas esteroideas pueden influir en las génesis de la NIC está la de autores^{8,11} que mencionan que la progesterona puede inducir la transformación neoplásica celular. Pater y col¹² consiguieron con progesterona, pero no con estradiol, que el DNA del VPH 16 provocase conjunta-

mente con el oncogen tras la transformación oncogénica de células de riñón de ratas recién nacidas. Monsonego y cols⁸ concluyeron al respecto que la progesterona puede ser un cofactor del VPH en la transformación celular maligna.

Los hallazgos de un aumento en los RPg progresivamente mayor cuando más avanzadas estén las LEI como cáncer cérvico uterino muestran la importancia de su determinación en la formación de grupos de pacientes para tratamientos conservadores, ya que desafortunadamente este padecimiento tiende a incrementarse actualmente en mujeres jóvenes donde los tratamientos para conservar la capacidad reproductiva tienen importancia primordial. Se necesitan nuevos y mejores estudios controlados que ratifiquen estos hallazgos que permitan explicar una posible relación entre las hormonas esteroideas y las LEI como con el cáncer cérvico uterino, para lo cual debe demostrarse que en los epitelios normales y patológicos existen receptores hormonales sobre los que los esteroides pueden actuar.

REFERENCIAS

- Salazar EL, Paredes LA, Calzada SL. Receptores estradiol, progesterona, dexametasona en carcinoma ductal infiltrante. *Ginec Obstet Méx* 1994; 62: 48-51.
- Creasman WT, Soper JT, McCarty KS Jr, McCarty KS Sr, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 922-32.
- Potish RA, Twigg LB, Adcock LL, Prem KA, Savage JE, Leung BS. Prognostic importance of progesterone and estrogen receptors in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1986; 58: 1709-13.
- González SJL, Calzada SL, Galindo VA, Salazar EL. Receptores a estradiol en cervical intraepitelial neoplasia and cervicouterino cancer. *Ginec Obstet Méx* 1996; 64: 438-42.
- Martin JD, Mahnel R, McCatney AJ, De Klerk N. The influence of estrogen and progesterone receptors on survival in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 329-35.
- Nonogaki H, Fuji S, Konishi I, Nambu Y, Osaki S, Ishikawa Y, Imori T. Estrogen receptor localization in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 66: 2620-27.
- Gao JL, Twigg LB, Yu WCY, Potish RA, Okagaki T. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors in primary cervical carcinoma: clinical and histopathologic correlates. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 299-306.
- Monsonego J, Magdalena H, Catalan F, Coscas Y, Zerat L, Sastre X. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions. *Int J Cancer* 1991; 48: 533-9.
- Mosny DS, Herholz J, Degen W, Bender HG. Immunohistochemical investigations of steroid receptors in normal and neoplastic squamous of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 373-7.
- Jae Wook Kim, Hae Ree, Sung, Dong Kyu Kim, Chan Ho Song. Estrogen and progesterone receptor assay in carcinoma

of the cervix with monoclonal antibodies. *Gynecol Oncol* 1992; 47:306-10.

11. Mitall R, Tsutsumi K, Pater MM. Human papillomavirus type 16 expression in cervical keratinocytes: role of progesterone and glucorticoid hormones. *Obstet Gynecol* 1993; 81:5-12.
12. Pater A, Bayatpour M, Patr MM. Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid

in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1099-103.

13. Carbajo P, Christensen K, Edwards DP, Skafar DF. Finding of (3H) progesterone to the human progesterone receptor: Differences between individual and mixed isoforms. *Endocrinology* 1996; 137:2339-46

Citología por aspiración con aguja fina. Informe de 143 casos

■ Dr. Seth Colorado Murguía*, Dra. Benita Flores Hernández*, Dr. Antonio César Escobar Moreno**

■ RESUMEN

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad que tiene la citología por aspiración con aguja fina, y mostrar la experiencia personal de los autores en el Hospital Regional de Especialidades No. 23 del IMSS Matriz, se realizó un estudio prospectivo, de marzo de 1996 a junio de 1997. A 250 mujeres se les diagnosticó tumor mamario, y se les practicó punción con aguja fina; 107 de ellas correspondieron a tumores quísticos. A las 143 restantes se les realizó citología por aspiración con aguja fina, y mamografía a las mayores de 35 años. El estudio mamográfico fue compatible con el diagnóstico en 30% de los casos y no compatible en 42%. En el resto de las pacientes no se realizó. De las 143 pacientes con tumor sólido, a 56 de ellas se les realizó diagnóstico clínico de patología maligna y 87 pacientes con patología benigna. La citología se informó adecuada para diagnóstico en 141 casos e inadecuado para diagnóstico en 2 casos, lo cual nos proporciona un porcentaje de certeza de 98.61%. No se informaron en el estudio falsos positivos. A todas las pacientes con patología benigna se les realizó tumorectomía con estudio transoperatorio. A las pacientes con patología maligna se les hizo etapificación previa; 62.06%

se encontraban en etapas quirúrgicas, y se les realizó biopsia transoperatoria y mastectomía radical modificada. El 37.94% se encontraban en etapas no quirúrgicas, y se enviaron al Hospital Regional de Especialidades No. 25 del IMSS para recibir quimioterapia y radioterapia. Concluimos que en nuestro estudio la citología por punción con aguja fina en tumores sólidos de la glándula mamaria tiene una gran utilidad, además de ser un método sencillo, fácil de realizar en el consultorio, con un costo mínimo, sin morbilidad, con excelente sensibilidad y especificidad.

(Colorado M.S y col.: Citología por aspiración con aguja fina. Informe de 143 casos. Ginec Obst Mex 1999; 67:80)

■ SUMMARY

The objective was to evaluate the accuracy of the cytologic study of fine needle aspiration biopsy and to share the authors' experiences. A prospective study was done in the Hospital Regional de Especialidades No. 23, Instituto Mexicano del Seguro Social, from March 1996 to June 1997. A solid mammary nodule was diagnosed in 250 women. A fine needle puncture was done in all of them. One hundred seven had cysts. The remaining 143 patients were included in this report. The clinical diagnosis was benign pathology in 87 cases and malignancy in 56. They had a fine

needle aspiration and, in those older than 35 years, a mammography was also done. The cytologic result correlated with the clinical diagnosis in 141 cases with an accuracy of 98.61%. There was any false positive result. The mammographic report correlated with the diagnosis in 30.06% of the cases, and do not correlated in 41.96%. All patients with benign pathology had a transoperative biopsy and tumorectomy. Patients with diagnosis of malignancy had a preoperative staging, which showed that 62.06% were in a surgical stage. They had a transoperative biopsy and a modified radical mastectomy. The remaining 37.94% were in a nonsurgical stage, therefore, they were referred for chemotherapy and radiotherapy. In our experience, the cytology by fine needle aspiration biopsy in solid mammary nodules is a diagnostic method with an excellent sensitivity and specificity as well as low morbidity and cost.

(Colorado M.S y col.: Cytologic study of fine needle aspiration samples. Report of 143 cases. Ginec Obst Mex 1999; 67:80)

La patología mamaria usualmente es detectada por examen físico, o mamografía; la literatura menciona que una lesión sospechosa estará fundada sólo en el estudio mamográfico en el 5 a 10% de los casos.¹⁹⁻²¹

* Depto. de Consulta Externa de Ginecología Oncológica

** Depto. de Anatomía Patológica
Hospital Regional de Especialidades No. 23
"Dr. Ignacio Morones Prieto" del Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N.L.

Cuando la lesión es palpable, la evaluación para determinar la presencia o la ausencia de cáncer incluye varias técnicas diagnósticas; entre ellas la aspiración por aguja fina, la biopsia con aguja gruesa (TruCut), biopsia incisional o excisional.¹⁶⁻¹⁸

La indicación para realizar la aspiración con aguja fina es en todo nódulo palpable no teniendo contraindicaciones para la realización de este método diagnóstico.¹³

La aspiración con aguja fina en la patología mamaria, no es una técnica desarrollada recientemente. Las primeras series fueron publicadas en 1933 por Stewart,¹² quien informó que de 2500 punciones con aguja fina, 500 fueron con material adecuado para el estudio. Posteriormente, Ellis y Martin publicaron 280 casos de cáncer de mama de 1405 punciones practicadas.¹⁵ Los siguientes 20 años los médicos ignoraron este método diagnóstico. Posteriormente, en la era de los cincuenta la aspiración con aguja fina fue reintroducida en Radium-hemmet, en donde se introdujo el término "aguja fina", y utilizó aguja calibre 22-25.⁷

En 1968 Franzen y Zajicek informaron en un estudio multicéntrico 3470 aspiraciones, de aquí en adelante el interés en este método aumentó.¹⁻³

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de la punción con aguja fina en pacientes con tumor mamario, así como mostrar la experiencia personal de los autores, y establecerlo como un método diagnóstico de rutina en pacientes con esta patología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, en el periodo comprendido de marzo de 1996 a junio de 1997,

en la consulta externa de Hospital Regional de Especialidades # 23 del IMSS "Dr. Ignacio Morones Prieto", Monterrey, N.L.

Se revisaron 250 pacientes que acudieron por primera vez, y a quienes se les realizó diagnóstico de tumor mamario. A todas las pacientes se les realizó exploración mamaria, punción con aguja fina, y a las pacientes mayores de 35 años estudio mamográfico.

En 107 de estas pacientes, al momento de la punción se corroboró tumor quístico, por lo que se excluyeron del estudio, y se incluyeron 143 pacientes a quienes se les diagnosticó tumor sólido de glándula mamaria.

El equipo que se utilizó para realizar la punción con aguja fina, es material que regularmente tenemos en el consultorio:

- Solución antiséptica (alcohol)
- Jeringa plástica de 20 cc
- Aguja calibre 22
- Laminillas
- Fijador

Para realizar la punción con aguja fina, se coloca a la paciente en posición supina, y se le informa verbalmente el procedimiento que se realizará. Posteriormente se realiza un aseo en la zona sobre la que se puncionará, utilizando solución antiséptica; se localiza el tumor, y se fija (entre dos dedos de la mano izquierda). Con una jeringa de sólo 20 cc y aguja calibre 22 (dejando previamente un espacio de 2 cc de separación de émbolo), se punciona en forma perpendicular, hasta tener la certeza de estar dentro del tumor; se efectúa el vacío, y se mantiene para efectuar la punción en forma de abanico, teniendo la precaución de no salir del tumor en sus límites (superficial y profundo), enseguida observará que el material

emerge a través del pivote de la jeringa; acto seguido se retira el vacío, y se extrae la aguja.

Se aplica presión suave sobre el sitio de la punción, esto es para evitar la posibilidad de formación de hematomas; en nuestro estudio, en ninguna paciente se presentaron complicaciones al realizar la punción.

Se realiza un extendido del material obtenido sobre una laminilla de manera suave, y se fija inmediatamente, para evitar la desecación de la muestra.

En caso de que se trate un tumor quístico, al puncionarla, inmediatamente se observa salida del líquido en el espacio que previamente se dejó en la jeringa.

Todas las muestras obtenidas por punción con aguja fina fueron evaluadas en el departamento de Anatomía Patológica de nuestro Hospital.

RESULTADOS

De las 250 pacientes a quienes se les realizó punción con aguja fina, se excluyeron del estudio 107 pacientes a quienes se les comprobó que tenían lesiones quísticas, y posterior a evacuación del líquido, no tenían tumor residual, esto será motivo de otro estudio. En el presente se incluyeron 143 pacientes, en quienes se corroboró la presencia de tumor sólido mamario.

Durante la exploración física, se emitió un diagnóstico clínico, de acuerdo con las características de los tumores, y se distribuyó por patología, como se muestra en la tabla I.

Además, se realizó distribución por grupo de edad, encontrando que los grupos de edad en los que predominó la patología

Tabla I

Diagnóstico clínico

Diagnóstico	Núm. pacientes	%
Carcinoma	56	39.16
Fibroadenoma	48	33.56
MFQ	16	11.19
Lipoma	11	7.69
T. Filoides	8	5.59
Mastitis	4	2.8
Total	143	100

mamaria, fue en los grupos de 30 a 39 años y de 40 a 49 años. La distribución se muestra en la tabla II.

Del total de las pacientes, 93 eran premenopáusicas (65%), 50 pacientes eran posmenopáusicas (35%), sólo dos pacientes de las 143 tenían antecedentes heredo-familiares de riesgo para cáncer de mama previo, y una paciente tenía antecedentes de cáncer de endometrio.

Del total de las pacientes se referían asintomáticas 15.38%, con autodetección de nódulo mamario 77.62%, con mastalgia 5.6%, y con secreción por pezón 1.4%. (tabla III).

Con respecto al tamaño de la lesión, 7.69% tenían tumores < de 1 cm, 14.68% tenían tumores de 2 cm, 24.48% tenían tumores de 3 cm, 4.2% tenían tumores de 4 cm, 5.60% tenían tumores de 5 cm, y 16.78% tenían tumores > de 5 cm (tabla IV).

Tabla II

Distribución por grupos de edad

Grupo de edad	Núm. Pacientes
Menos de 20 años	8
20 - 29	23
30 - 39	40
40 - 49	40
50 - 59	14
60 - 69	10
70 y más	8
Total	143

Tabla III

Sintomatología

Síntomas	Núm. pacientes	%
Autodetección	111	77.62
Asintomáticas	22	15.38
Mastalgia	88	5.60
Secreción por pezón	2	1.40
Total	143	100

Se observa que la mayoría de las pacientes tenían tumores de entre 2 y 3 cm, de diámetro.

La mamografía se realizó en 103 pacientes, de las cuales 30.06% de ellos eran compatibles con el diagnóstico.

En la tabla V se muestra la distribución en cuanto a la localización de los tumores por cuadrantes, encontrando que predominó en la glándula mamaria izquierda, así como se encontraron con mayor frecuencia en los cuadrantes superiores externos; 10 de las pacientes tenían tumores bilaterales, y su patología era benigna.

Se obtuvieron los informes citológicos de las muestras enviadas, de las cuales 40.56% correspondieron a patología maligna, 36.26% se informaron compatibles con fibroadenoma (52 casos), 11.19% compatibles con MFQ (16 casos), 2.79%

Tabla V

Localización

Localización	Patol. benigna	Patol. maligna
CSE GMI	27	12
CSI GMI	3	5
CIE GMI	6	2
CII GMI	2	1
Retroareolar	2	0
Interlínea cuad. Sup.	7	11
CSE GMD	14	11
CSI GMD	4	2
CIE GMD	6	4
CII GMD	0	1
Retroareolar	0	2
Interlínea cuad. Sup.	4	7
Bilaterales	10	0
Total	85	58

compatibles con mastitis (4 casos), 7.69% compatible con lipoma (11 casos) y obteniendo un porcentaje de certeza de 98.61% (tabla VI).

En las pacientes en las que se hizo diagnóstico preoperatorio de cáncer de mama, se realizó distribución por etapas clínicas (tabla VII), encontrando que 62.06% de las pacientes estaban en etapas no quirúrgicas; las cuales se enviaron para tratamiento con quimioterapia y radioterapia el Hospital Regional de Especialidades número 25 del IMSS.

Tabla VI

Diagnóstico citológico

Informe citológico	Número	%
Compatible	52*	36.36
Fibroadenoma		
Compatible MFQ	16	11.19
Compatible mastitis	4	2.79
Compatible lipoma	11	7.69
Compatible carcinoma	58	40.56
Inadecuado para diagnóstico	2	1.39
Total	143	100

*Se incluyen 8 casos en que clínicamente se diagnostican como tumor filoides.

Tabla IV

Tamaño del tumor

Medida (en cm)	Número	%
Menos de 1	11	7.69
1	21	14.68
2	38	26.57
3	35	24.48
4	6	4.20
5	8	5.60
Mayor de 5	24	16.78
Total	143	100

Tabla VII

Etapificación en pacientes con cáncer de mama

Etapas	Número paciente	%
I	4	6.89
IIa	20	34.48
IIb	12	20.69
IIIa	9	15.52
IIIb	12	20.69
IV	1	1.72
Total	58	100

A las pacientes que se encontraban en etapas quirúrgicas, se les realizó tumorectomía con estudio transoperatorio y mastectomía radical modificada.

A las pacientes con diagnóstico clínico y citológico de patología benigna, se les realizó tumorectomía y estudio transoperatorio.

Se recabaron los informes histopatológicos definitivos, y se realizó una comparación con los diagnósticos clínico y citológico (tabla VIII).

Se obtuvo un porcentaje de certeza en el diagnóstico clínico de 97.21%, ya que de las 48 pacientes a quienes se les realizó diagnóstico clínico de fibroadenoma, se observaron dos citológicamente compatibles con carcinoma, y dos citológicamente se informaron como inadecuados para diagnóstico. En lo que

respecta al diagnóstico citológico, se obtuvo un porcentaje de certeza de 98.61%, ya que sólo se obtuvieron dos citologías inadecuadas para diagnóstico, no se presentaron citologías falsas positivas. En los ocho casos de tumor phillodes, las citologías se informaron como fibroadenomas, tal como debe ser en estos casos.

En 56 casos se diagnosticó clínicamente carcinoma, los cuales se corroboraron en 100% por citología e informe histopatológico definitivo; se agregan dos casos que tenían diagnóstico clínico de fibroadenoma, y que citológicamente y por estudio histopatológico se informaron como carcinoma, dando un total de 58 casos de patología maligna.

COMENTARIO

La citología por aspiración con aguja fina es una alternativa como método diagnóstico, que nos proporciona información valiosa en las pacientes con tumores palpables de glándula mamaria.

En este estudio se demuestra que se puede obtener muestra suficiente para diagnóstico en prácticamente todas las pacientes, y que adicionalmente nos permite realizar un diagnóstico presuncional preoperatorio.

Así mismo, al realizar este estudio, queda abierta la posibilidad de que en pacientes en que concuerde el diagnóstico clínico, mamográfico y citológico, se realice el tratamiento quirúrgico sin estudio transoperatorio.

Por otra parte, tomando en cuenta que una importante cantidad de los casos se presentan con patología maligna en etapas avanzadas, si contamos en la triada diagnóstica, podemos evitar el realizar un procedimiento quirúrgico

(biopsia incisional o excisional) antes de enviarlas a quimioterapia y radioterapia.

En la literatura se publica que el estudio citológico por punción con aguja fina tiene una sensibilidad de 90 a 96%, y especificidad de 97 a 99%.¹⁷

En nuestro estudio no se presentaron informes de falsos positivos (+) y sólo se presentaron dos falsos negativos (-); con lo que se comprueba una sensibilidad de 100% y especificidad de 98.61%.

Las publicaciones mencionan que entre las causas de las pruebas falsas (-), se incluyen: tumores menores de 1 cm; presencia de fibrosis excesiva; falta de experiencia de la persona que realiza el procedimiento, o bien error en la interpretación.⁸

La única razón válida en caso de que se presenten falsas (+) es la inexperiencia del citopatólogo en la interpretación de la muestra.¹²

Cuando la lesión es un nódulo palpable, la aspiración con aguja fina no permite diferenciar entre masas sólidas y quísticas. Cuando se corrobora la presencia de un tumor sólido y se obtiene material suficiente para citología, se puede hacer diagnóstico en 90% de los casos de patología mamaria benigna y maligna, según cifras informadas recientemente por Hindle.¹⁷

Así mismo, la punción con aguja fina nos proporciona información sobre cómo corroborar la consistencia del tumor.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, las indicaciones para realizar punción con aguja fina son:

- Carcinoma recurrente o inoperable
- Carcinoma operable

Tabla VIII

Casos	Diagnóstico		
	Clínico	Citológico	Defin
Carcinoma	56	58	58
Fibroadenoma	48	44	46
Lipoma	11	11	11
T. phillodes	8	8*	8
MFQ	16	16	16
Mastitis	4	4	4
Citol inadec. P/Dx	—	2	—
Total	143	143	143

- Necrosis grasa
- Cambios fibroquísticos floridos
- Papilomatosis intraductal
- Mastitis
- Fibroadenomas y otros tumores benignos
- Lesiones no palpables (técnica estereotáxica)
- Masa de diagnóstico dudoso

Las ventajas que nos ofrece el realizar este método diagnóstico en las pacientes con tumores mamarios son:

- a) Es un procedimiento rápido y que se realiza en pacientes de manera ambulatoria.

- b) Disminuye la ansiedad de la paciente al realizarse un método diagnóstico en la visita inicial, y en caso de que la lesión sea quística el procedimiento será terapéutico.
- c) Es un procedimiento poco doloroso, inocuo y no quirúrgico.
- d) Es barato
- e) Las complicaciones son prácticamente nulas, la más frecuente es la aparición de hematoma localizado, y sólo en raros casos se presenta infección (ninguna de estas

complicaciones se presentaron en nuestra serie).

En cuanto a las desventajas que se pueden mencionar respecto a la punción con aguja fina, son:

- a) Los diagnósticos falsos (-) son más frecuentes en casos de carcinoma esclerótico. Lesiones menores de 1 cm de diámetro y lesiones no palpables.
- b) Debe contarse con citopatólogos con experiencia en la interpretación de citología por aguja fina para que éste sea confiable.

■ REFERENCIAS

1. Koss L. G.: The palpable breast nodule: A cost-effectiveness analysis of alternative diagnostic approaches. The role of the needle aspiration biopsy. *Cancer* 1993; 72(5):1499.
2. Kline T. S.: Fine needle aspiration of the breast: Diagnosis and pitfalls. *Cancer* 1979;44:1478.
3. Sevin B. U.: Fine needle aspiration cytology in gynecologic oncology: I clinical aspects. *Acta Cytol* 1979;23:277.
4. Nadje M.: Fine needle aspiration cytology in gynecologic oncology: II morphologic aspects. *Acta Cytol* 1979;23:380.
5. Robinson J. A.: Prognostic value of cytological grading of nine needle aspirates from breast carcinomas. *Lancet* 1994;343:947.
6. Kopans D. B.: Fine needle aspiration of clinically occult breast lesions. *Radiol* 1989;170:313.
7. Belinson J. L.: Fine needle aspiration cytology in the management of gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:148.
8. O'Malley F.: Clinical correlates of false negative fine needle aspirations of the breast in a consecutive series of 1005 patients. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 360.
9. Vetrani A.: Fine needle aspiration biopsies of the breast masses. *Cancer* 1992;69:736.
10. Venegas R.: Fine needle aspiration cytology of breast ductal carcinoma in situ. *Acta cytol* 1994;38:136.
11. Scanlon E. F.: The breast biopsy. *Cancer* 1989;64:2671.
12. Atamdi F. I.: The role of fine needle aspiration in the diagnosis of breast lesions. *Gynecol Oncol* 1993;50:159.
13. Gordon P. B.: Solid breast lesions: Diagnosis with ultrasound guided fine needle aspiration biopsy. *Radiol* 1993;189:573.
14. Lannin D. R.: Difficulties in diagnosis carcinoma of breast in patient less than fifty years age. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:457.
15. Walloch J.: Technic and interpretation of breast aspiration cytology. *Cl Obstet Gynecol* 1989;32(4):786.
16. Chalas E.: The gynecologist and surgical procedures for breast disease. *Cl Obstet Gynecol* 1994;37(4):948.
17. Hindle W. H.: The diagnostic evaluation of breast disease. *Obstet. Gynecol. Cl. N.A.* 1994; 21(3):499.
18. Bland K. L.: La mama: Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. Ed. Panamericana 1993.
19. Hall J. A.: Mammographic abnormalities and detection of carcinoma of the breast. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1677.
20. Jones R. F.: Mammography in the obstetrician gynecologist's office: Early detection of breast cancer. *Cl Obstet Gynecol* 1994;37(4):1944.
21. Xenophon L.: Imaging techniques for breast disease. *Cl. Obstet Gynecol* 1994;37(4):933.

Las citocinas y los factores de crecimiento como reguladores autocrinos y paracrinos durante el periodo peri-implantacional

■ Biol. Carmen Álvarez Rodríguez; Biol. Marcela Hernández Padilla; Dr. Luis Arturo Baiza Gutman.

■ RESUMEN

La implantación embrionaria es un proceso complejo que involucra una serie de interacciones entre el *conceptus* y el endometrio uterino. Diversas citocinas y factores de crecimiento participan como mediadores autocrinos y/o paracrinos en dichas interrelaciones. En este trabajo se analiza la expresión y posibles funciones de estas sustancias en la preñez temprana. Diversas citocinas se expresan post-coito, en las células uterinas y los leucocitos, generando un proceso inflamatorio en el útero como respuesta a la presencia del semen. Los factores de crecimiento se presentan alrededor del tiempo de implantación en diversos tejidos uterinos. La síntesis y secreción de citocinas y factores de crecimiento son regulados por las hormonas esteroideas ováricas. Se requiere de una red de interrelación compleja autocrina/paracrina para la implantación embrionaria exitosa. Al menos de interleucina 1, el factor inhibidor de leucemia y el receptor para el factor de crecimiento epidérmico son indispensables para la implantación embrionaria en el ratón.

(Álvarez R., C. y col.: Las citocinas y los factores de crecimiento como reguladores autocrinos y paracrinos durante el periodo peri-implantacional. *Ginecol Obst Mex* 1999; 67:85)

Laboratorio de Biología del Desarrollo Unidad de Morfología y Función ENEP-Iztacala, UNAM, Tlalpantla, Edo. de México

■ SUMMARY

The embryo implantation is a complex event that involve a interactions sequence among *conceptus* and uterine endometrium. Several cytokines and growth factors participate as autocrine/paracrine modulators in such interrelations. In this paper the role and expression and functions of cytokines and growth factors in early pregnancy are analyzed. Post-coito expression of cytokines in uterine cells and leukocytes promoting a uterine inflammatory response to semen. The growth factors are expressed in early pregnancy for several uterine tissues. The ovarian steroid hormones modulate the synthesis and secretion of this molecules in uterus. Autocrine and paracrine regulation are require for embryo implantation. At least interleukin-1, leukemia inhibitor factor and epidermal growth factor receptor are indispensable to mice embryo implantation.

(Álvarez R., C. y col.: The cytokines an growth factors as autocrine regulators and paracrine during the pre-implantation period *Gynec Obst Mex* 1999;67:85)

La implantación embrionaria es un evento crítico en la reproducción de los mamíferos placentarios, y se requiere

para que el embrión se desarrolle en contacto con el útero gestante. Aunque los mecanismos que participan en este proceso sólo se conocen parcialmente, involucra una serie de interacciones entre el *conceptus* y los tejidos uterinos, las que son mediadas por distintas sustancias con funciones autocrinas o paracrinas, entre ellas las citocinas y los factores de crecimiento. El endometrio uterino y el embrión antes, durante y después de la implantación expresan diferentes citocinas y factores del crecimiento que en conjunto mantienen las interrelaciones que permiten la implantación y posteriormente el mantenimiento de la gestación y el desarrollo embrionario. La importancia de estas interacciones resalta por el hecho de que el bloqueo de la acción de algunos de estos moduladores, como la interleucina 1 (IL-1) y el factor inhibidor de la leucemia (LIF), interfiere con la implantación en el ratón.^{1,2}

En esta revisión se pretende analizar la expresión y posibles funciones de las citocinas y los factores de crecimiento alrededor del tiempo de la implantación, enfocándose principalmente a aquellos de origen uterino en el modelo de murinos, dado que es donde se han hecho más estudios a este respecto, se consideran además algunos estudios en tejidos humanos.

Citocinas

Las citocinas son (glico) proteínas solubles, que funcionan como mediadores en el sistema inmune, en el control de la remodelación de los tejidos, durante el desarrollo o bajo otras circunstancias, como la inflamación, infección, heridas y reparación tisular.³ El útero presenta cambios importantes similares a un proceso inflamatorio clásico en determinadas etapas o condiciones fisiológicas del ciclo reproductivo y la preñez, como edema, producción de prostaglandinas y leucotrienos, neovascularización, infiltración y activación de leucocitos (linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y formación de macrófagos), y producción de mediadores intracelulares, incluyendo citocinas derivadas de los macrófagos. Esta respuesta ocurre como parte de la fisiología normal del órgano.⁴

En los roedores la introducción de semen en la vagina y el útero inicia una respuesta inflamatoria clásica.⁴ Los leucocitos polimorfonucleares provenientes de la sangre migran a través del endometrio y el epitelio luminal para alcanzar la luz uterina. Esta respuesta granulocítica temprana se combina con un infiltrado de macrófagos, células cebadas y linfocitos. Las células fagocíticas eliminan el semen en los días 1 y 2 de gestación en el ratón (considerando como día 1 la presencia del tapón vaginal post-coito).

El proceso inflamatorio postcoito es dependiente de la producción por el útero de una cascada de diversos mediadores que incluyen a las siguientes citocinas; el factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF-1), el factor estimulante de granulocitos (G-CSF), el factor

macrófagos (GM-CSF), las interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que se expresan en el tejido uterino en los días uno a tres de preñez. La reacción inflamatoria uterina postcoito es inducida por factores derivados de la vesícula seminal como el factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1) que estimula a las células epiteliales uterinas a secretar al GM-CSF.⁴ Al parecer, la elevación de la secreción epitelial de GM-CSF después de la monta, de acuerdo con Robertson y col.,⁵ es un factor clave para el reclutamiento y

activación de los granulocitos y macrófagos durante la respuesta inflamatoria en este tiempo.

A continuación analizamos la síntesis y función de diversas citocinas durante la implantación embrionaria. En las tablas I y II se presentan las principales citocinas y sus receptores que se expresan en diferentes tejidos uterinos durante este periodo en murinos, integrando datos de diversos autores.

CSFs

Los tejidos uterinos han sido reconocidos como fuente de CSFs,

Tabla I

Expresión de citocinas y factores de crecimiento por diferentes tejidos uterinos en la preñez temprana en murinos

Citocina/Factor de crecimiento	Tejido	Día de preñez	Referencia
CSF	Epitelio luminal y glandular (EL y EG)	1-15 (14, 15)*	Arceci y col., 1999 ⁶
GM-CSF	EL y EG	1, 10*	Robertson y col., 1992 ⁵
IL-1 α e IL-1 β	Macrófagos y endotelio	(4-6)*	Simon y col., 1994 ²
IL-6	EL y EG	1, 10*	Robertson y col., 1992 ⁵
TNF α	EL y EG y estroma	5, 6	Yelavarthy y col., 1991 ⁸
	Decidua	7, 8	
LIF	EG	4	Steward, 1994 ⁹
VEGF	EL	1-5	Chacabarti y col., 1995 ¹⁰
	Estroma en decidualización	4, 5	
	Decidua	6-8	
TGF- α	EG y EL y leucocitos estromales	1-4	Tamada y col., 1995 ²⁰
	Estroma	4	
	EL y decidua	5-8(7,8)*	
	Embrión**	5, 6	
TGF- β 1	EL y EG	1-4	Das y col., 1992 ²⁸
	Decidua	4-8	
TGF- β 2	EG y EL y miometrio	1-8	Das y col., 1992 ²⁸
	Decidua	4-8	
TGF- β 3	Miometrio	1-8	Das y col., 1992 ²⁸
	Embrión**	4-8	
IGF-1	EL y EG	1-4	Kapur y col., 1992 ³⁰
	Estroma	3, 4	
	Miometrio	4	
	Decidua y blastocisto	5, 6	
EGF	EL y EG	1	Huet - Hudson y col., 1990 ²⁴
HB-EGF	EL y EG	1	Das y col., 1994 ²⁸
	EL	5-6	
	Estroma	5, 6	

*Mayor producción.

**No se especifica tipo celular.

Tabla II

Expresión de receptores de citocinas y factores de crecimiento por diferentes tejidos uterinos y/o embrionarios en la preñez temprana

Receptor	Tejido	Día de preñez	Referencia
CSF-1R	Decidua	6	Arceci y col., 1989 ⁶
	Espionotrofoblasto diploide y células gigantes del trofoblasto	7,5	
IL-1R1	Epitelio luminal	4	Simon y col., 1994 ²
Flk-1	Estroma	4-8	Chacabarti y col., 1995 ¹⁸
	Decidua	5-8	
Fit-1	Decidua	5-8	
IGF-1R	**	2-6	Kapur y col., 1992 ³⁰
EGF-R	Estroma	1-4	Das y col., 1994 ²¹
	Decidua	5-8	
	Músculo liso	1-8	
	Blastocisto**	4-7	Paria y col., 1993 ²⁶

**No se especifica tipo celular

por lo que estas citocinas han sido implicadas en una variedad de eventos reproductivos, entre ellos la formación y mantenimiento de la placenta. Durante la preñez, se elevan las concentraciones de CSF-1, éste se expresa en las células epiteliales lumbales y glandulares uterinas, y su receptor en las células del trofoblasto placentario, por lo que se ha sugerido que el CSF-1 regula el desarrollo de la placenta.⁶

El GM-CSF, se ha detectado en la placenta humana y en las células deciduales de murino. Los niveles de GM-CSF e IL-6 se elevan en el fluido luminal uterino después de la monta, y ambas citocinas son sintetizadas en abundancia, por células epiteliales lumbales y glandulares uterinas del ratón, en el estro y en los días 1 y 10 de preñez.¹⁰

TNF- α

El TNF- α es una citocina asociada a la inflamación con efectos pleotrópicos en el crecimiento y

diferenciación celular. Es producido por diversas células (macrófagos, microglia, astrocitos, células de Paneth del epitelio intestinal, y en el músculo liso). Esta citocina parece ser derivada de macrófagos, en cantidades excesivas, cuando son activados por endotoxinas (lipopolisacáridos) o por otras vías.⁷ Durante la preñez el epitelio uterino, la decidua y el trofoblasto placentario, son sitios de prominente producción de este factor. En todos los estados de gestación de la rata se expresa el RNAm para TNF- α , el cual fue inicialmente identificado en el epitelio luminal uterino (en los días 5 y 6 de preñez); en las células del epitelio glandular y del estroma también se expresa pero con menor intensidad.⁸

LIF

El factor inhibidor de la leucemia (LIF), es una glicoproteína de 45 kDa que inhibe la diferenciación de células embrionarias *in vitro*, por lo que se ha sugerido que

participa en la regulación del crecimiento y desarrollo temprano de los embriones de ratón.⁹ Al analizar la expresión temporal y espacial de LIF durante la embriogénesis del ratón se observa que su RNAm se produce en bajos niveles en diferentes tipos celulares (piel, saco vitelino, fibroblastos). En los tejidos maternos, el RNAm de LIF aumenta transitoriamente entre los días cuatro a cinco de preñez en el ratón, aún en hembras pseudo-preñadas y no en aquellas con retardo de la implantación, lo que indica que el blastocisto viable no influye en la expresión de este factor *in utero* y que depende de los cambios sistémicos de los esteroides ováricos; el LIF se produce en el útero de ratón por las glándulas endometriales, después del día cinco con la formación de la decidua éstas degeneran y ya no hay producción de LIF.⁹ En el ser humano el LIF se produce en el endometrio principalmente en el día 19 y 25 del ciclo menstrual, lo que coincide con el tiempo de implantación, también se producen durante la gestación y es secretado por el epitelio, las células del estroma y en este caso también por las células deciduales.¹⁰ En ratonas que no expresan RNAm para el LIF, obtenidas por mutación, no ocurre la implantación de los blastocistos provenientes de organismos que sí lo expresan;¹¹ lo que sugiere que la producción de LIF por la hembra preñada es indispensable para que haya implantación. Se ha señalado además que la deficiente producción de LIF en el endometrio de la mujer en la fase lútea podría ser una de las posibles causas de infertilidad y fallas en la implantación.¹¹

No se ha establecido por qué el LIF es esencial para la implanta-

tación; sin embargo, puede tener diversas funciones en dicho proceso. En el ratón, las hembras que no expresan LIF no presentan reacción decidual después de aparearse con machos silvestres, por lo que LIF podría ser importante para el proceso de decidualización,¹ posiblemente por promover la receptividad uterina; es decir, la capacidad del útero de responder al estímulo que induce la decidualización. *In vitro* la proliferación de las células deciduales humanas y la producción de prolactina por ellas no es afectada por el LIF.²

También se ha observado que el LIF es capaz de regular las funciones de trofoblasto. La expresión de proteinasas como el activador de plasminógeno tipo urocinasa y a la gelatinasa B o metaloproteínasa-9 de matriz extracelular (MMP-9),¹² implicadas en la invasión uterina por este tejido, es regulada por el LIF; estimulando su producción cuando el trofoblasto derivado de blastocistos de ratón empieza a ser invasivo y la inhibe cuando deja de serlo;¹² por lo que puede estar implicado en establecer la secuencia de expresión temporal de proteinasas por el trofoblasto, relacionadas con su mayor actividad invasiva durante el primer tercio del embarazo.

Además el LIF regula la producción de gonadotropina coriónica (hCG) en el trofoblasto humano dependiendo del tiempo de gestación, la estimula durante el primer trimestre de embarazo y la inhibe en el segundo y tercero. Así mismo favorece el desarrollo de un fenotipo adhesivo en este tejido al inducir en él la síntesis de fibronectina, una proteína de la matriz extracelular que permite

que la placenta se una fuertemente al endometrio.¹³

La producción de LIF por las células deciduales del humano es estimulada por el 17 β -estradiol y otras citocinas como la IL-1, el TNF- α y el TGF- β de una manera dependiente de la dosis.¹⁰

IL-1

El sistema de las interleucinas 1 comprende la IL-1 α , la IL-1 β , el receptor (IL-1R) y un inhibidor, el antagonista del receptor (IL-1ra). Dos receptores a IL han sido identificados: el IL-1R tipo I (IL-1R tI) y el tipo II (IL-1R tII), el primero se localiza en la mayoría de las células y el segundo en los leucocitos.²

La IL-1 α y la IL-1 β se han localizado en los macrófagos y las células endoteliales de endometrio y su mayor actividad se presenta en los días 4 y 5 de preñez en el ratón. Por su parte el embrión también tiene la capacidad de producir y secretar la IL-1 β . El receptor IL-1R tI se localiza principalmente en el epitelio luminal del endometrio del ratón.² La administración del antagonista IL-1ra, que bloquea este receptor durante la preñez temprana, inhibe la implantación en el útero de murinos, en donde los blastocistos no llegan a adherirse ni a implantarse, sin tener efectos adversos sobre la formación del blastocisto y el rompimiento de la zona pelúcida, lo que demuestra que el bloqueo al IL-1R tI interfiere con la adhesión de los blastocistos al endometrio.² Al parecer la IL-1 β secretada por el embrión al unirse a su receptor (IL-1R tI) presente en el epitelio uterino podría iniciar el mecanismo que conduce a la adhesión del blastocisto con el epitelio del endometrio.

Se ha propuesto que la IL-1 β puede desempeñar una función similar en la implantación en humanos; ya que el embrión de preimplantación también produce IL-1, y el endometrio es más sensible a él por el tiempo en que ocurre la implantación (fase lútea media) debido al alto contenido del receptor correspondiente y a la baja producción de su antagonista.¹⁴ La IL-1 β estimula la expresión del RNA y la secreción del CSF-1 en los fibroblastos del mesénquima en las vellosidades de la placenta.² La IL-1 β promueve el aumento en el RNA de colagenasa tipo IV y disminuye la de los inhibidores tisulares de metaloproteinasa tipo 1 y 3 (TIMP-1 y -3) en células estromales endometriales de humano en cultivo, lo cual indica que promueve el proceso de invasión del trofoblasto.¹⁵

La IL-1 α por su parte, estimula la producción de prostaglandinas E₂ (PGE₂) y la decidualización de las células estromales endometriales de ratón en cultivo.¹⁶ Por otro lado, la IL-1 α estimula la expresión de LIF en las células estromales y deciduales del endometrio humano¹⁰ y a través de esta acción puede influir a su vez en el proceso de implantación.

IL-11

Durante la preñez temprana, en respuesta al embrión que se va a implantar, el estroma uterino se diferencia en un tejido especializado conocido como decidua. Este tejido encapsula al embrión en desarrollo, facilita la transferencia de nutrientes y limita la invasión del trofoblasto. Hembras de ratón con una mutación que provoca la carencia de la cadena alfa del receptor de IL-11 es máxima en el tiempo de formación de la decidua en el útero gestante

normal, y tanto ella como su receptor se expresan en las células deciduales en desarrollo.¹⁷

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son un grupo de diversos polipéptidos que regulan la proliferación y diferenciación celular. La biología de estos factores difiere de las hormonas clásicas en que ni su sitio de síntesis, ni de acción están restringidos a un tejido definido. Diversos factores de crecimiento y sus receptores son expresados en el útero y el embrión durante la preñez temprana (tabla I y II), lo que sugiere su participación en la implantación embrionaria y que pueden mediar localmente la acción de los esteroides ováricos en este proceso.

VEGF

El factor de crecimiento endotelial (VEGF) es una glicoproteína homodimérica de unión a heparina constituida por dos subunidades de 25 kDa, exhibe una secuencia homóloga con el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento placentario, es un agente mitógeno para las células endoteliales y un potente inductor de la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis); presenta varias isoformas, todas ellas pueden causar aumento en la permeabilidad vascular, por lo que también se le conoce como factor de permeabilidad vascular (VPF). Es expresado en varias líneas celulares y tejidos en desarrollo.¹⁸

La vasculatura del endometrio es remodelada y expandida antes y después de la implantación, este cambio es requerido para el desarrollo de la placenta. Además, en roedores la primera señal

conspicua de que el proceso de implantación ha iniciado es un aumento en la permeabilidad vascular en los sitios uterinos de aposición con el blastocisto, por lo anterior el VEGF es considerado esencial para el proceso de implantación y decidualización, ya que este factor puede inducir cambios en la permeabilidad vascular y la angiogénesis.¹⁸

La más alta expresión del RNAm del VEGF en el epitelio luminal y las células estromales en el día cinco (día de implantación en el ratón, implica que este factor probablemente participa en el aumento localizado de la permeabilidad vascular en las zonas de aposición del blastocisto. Por otra parte, las células estromales inducidas a decidualizarse artificialmente expresan VEGF y sus receptores (Flk-1 y Flt-1), pero las no decidualizadas no lo expresan.¹⁸

Durante el ciclo menstrual de la mujer, el VEGF se expresa principalmente en las células del epitelio glandular de endometrio y su RNAm es de tres a seis veces más abundante en la fase secretora que en la proliferativa; por lo que se ha sugerido que puede promover el crecimiento vascular y la alta permeabilidad vascular requerida para que el endometrio sea receptivo al embrión.¹⁹

TGF- α

El factor de crecimiento transformante α (TGF- α) es un polipéptido de 50 aminoácidos, está estructuralmente relacionado con el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Sus efectos son aparentemente mediados por su unión al receptor del EGF (EGFR). El TGF- α los mitogénicos y es producido en mayor cantidad por células transformadas. Sin em-

bargo, el RNAm de este factor ha sido detectado en embriones de rata y ratón en el periodo de post-implantación, pero al parecer es de origen decidual ya que en embriones cuidadosamente disecados se localiza principalmente en la decidua materna y poco o nada en el embrión.²⁰ La presencia de este factor en este tejido, sugirió su participación en la proliferación masiva de las células estromales que se presenta durante la decidualización.²⁰ Tanto el TGF- α como el receptor a EGF se expresan en las células estromales durante el periodo de peri-implantación. Este receptor, según Das y col.,²¹ puede estar involucrado en la regulación autocrina de la proliferación y diferenciación de las células estromales a deciduales por el TGF- α . Además, recientemente se le ha propuesto como un factor de sobrevivencia en el embrión de ratón preimplantacional,²² ya que evita la apoptosis principalmente en la masa celular interna.

EGF

El EGF fue originalmente aislado de la glándula submaxilar de ratón, consta de una cadena polipéptida simple de 53 aminoácidos y estimula la proliferación y diferenciación de células epidérmicas y epiteliales. Este factor está extensamente distribuido en casi todos los fluidos y secreciones corporales.²³ El hecho de que el EGF sea expresado en el día uno de preñez, pero no en los días dos y tres, sugiere que dicho factor podría ser importante para inducir la proliferación del epitelio uterino, lo cual ocurre durante este periodo.²⁴ Embriones de ratón de cepa CF-1, que carecen del receptor para el EGF, fallan para adherirse al epitelio uterino, por lo que este

receptor se considera necesario para producir un embrión competente para la implantación.³ Lo anterior no indica que el EGF sea indispensable también para la implantación embionaria; la expresión de EGF-R, sobre el trofotodermo del blastocisto desde el día cuatro de preñez en el ratón²⁵ puede reflejar las interacciones paracrinas que se requieren entre el embrión y el útero durante la implantación. A pesar de que el EGF no está presente en cantidades significativas en el día cuatro de preñez,²¹ otros factores que se unen al mismo receptor como el TGF- α ²⁰ y el HB-EGF²⁶ son relativamente abundantes en este día.

HB-EGF

El factor de crecimiento parecido a EGF que une heparina (HB-EGF) fue primeramente identificado como producto de secreción de una línea celular similar a los macrófagos. El HB-EGF es un potente mitógeno para células de músculo liso, fibroblastos y queratinocitos, además promueve la migración de células musculares lisas. Estructuralmente, este factor, es similar al TGF- α . Se expresa en el epitelio luminal uterino del ratón durante los días 1 y 4 a 6 de preñez solamente en el sitio de aposición del blastocisto y activa el receptor a EGF presente en el *conceptus* para estimular el rompimiento de su zona pelúcida y su desarrollo *in vitro*.²⁶

El HB-EGF se sintetiza como una proteína de membrana (HB-EGFTM) que puede ser procesada para liberar al factor de crecimiento soluble; un anticuerpo contra la forma asociada a la membrana reacciona con el epitelio luminal uterino en el tiempo de la implantación. El HB-EGFTM es un

factor de crecimiento yuxtacrino que media el contacto célula-célula. Una línea celular del ratón que sintetiza *in vitro* esta molécula se adhiere a blastocistos, lo que ocurre en menor medida en embriones carentes del EGF-R, y se inhibe con heparinas; por lo tanto es posible que el HB-EGFTM del epitelio uterino sea uno de los mediadores de la adhesión del blastocisto al útero durante el proceso de implantación²⁷ al unirse a proteoglicanos del heparán sulfato del *conceptus*.

TGF- β s

Los factores de crecimiento transformantes de tipo β (TGF- β s) son una familia de proteínas dimericas homólogas.²⁸ Tres isoformas de TGF- β han sido identificadas en los mamíferos: TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3. Todas ellas ejercen diversas funciones biológicas, que involucran la regulación de la proliferación, la remodelación de los tejidos, la formación de la matriz extracelular, el control de las moléculas de superficie e inmunomodulación.^{28,29} Dado que las interacciones embrión-útero involucran estos procesos, dichos factores podrían ser importantes durante el periodo de peri-implantación. Las tres isoformas de TGF- β se expresan en el útero de ratón alrededor del tiempo de la implantación, de una manera específica del tipo celular. El TGF- β 1 se limita al epitelio luminal y glandular en el periodo preimplantacional y en la decidua en la etapa postimplantacional.²⁹ Los patrones de expresión de TGF- β 2 son similares a los de TGF- β 1, sólo que el primero también se expresa en el miometrio y el TGF- β 3 lo hace exclusivamente en el miometrio.²⁸ Se ha sugerido que el TGF- β limita la actividad invasiva del trofoblasto, ya que aumenta la producción de los

inhibidores de metaloproteasas TIMP-1 y TIMP-3 en las células del endometrio de humano.¹⁵

IGF-1

El factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1), es un miembro de una familia de péptidos parecidos a la insulina. Este factor media las acciones de la hormona de crecimiento, es un mitógeno más potente que la insulina, estimula la síntesis de DNA y la proliferación celular, también ha sido implicado en el control de la diferenciación celular. El hígado es la mayor fuente de IGF-1 circulante.³⁰

Los niveles de RNA m del IGF-1 y de la IGFBP-4 (proteína de unión de la IGF) aumenta en la decidua los días 5 y 6 de preñez en el ratón y declinan en los días 7 y 8, lo que indica que este factor tiene importancia en la fase temprana de la decidualización.^{30,31}

Regulación de la síntesis de citocinas y factores de crecimiento por esteroides ováricos

Los efectos del 17 β -estradiol (E_2) y la progesterona en la producción y secreción de citocinas y factores de crecimiento se han estudiado en forma incompleta y principalmente en ratones ovariectomizados, o en células del endometrio humano en cultivo.

GM-CSF

La secreción del GM-CSF por las células del epitelio endometrial del ratón *in vitro* es dependiente del estado hormonal uterino. El E_2 resulta ser el principal regulador de la síntesis de este factor, y la progesterona reduce la capacidad del estrógeno para inducir la secreción de GM-CSF.⁵ La depen-

dencia del GM-CSF a los estrógenos puede explicar su abundancia en el útero en estro y en parte del día uno de preñez.

CSF-1

El E_2 y la progesterona solos provocan un ligero aumento en la concentración de CSF-1 en el útero de ratona, en contraste, el mayor efecto de estas hormonas se observa cuando se administran juntas,³² lo que explicaría porque este factor aumenta durante la preñez.

EGF

La presencia de EGF en el epitelio luminal y glandular en el útero de ratón depende del estímulo de E_2 y no de progesterona. Los estrógenos regulan la expresión del gene del EGF particularmente en las células epiteliales,²⁴ lo que explicaría su mayor expresión en el día uno de preñez. La carencia de respuesta a estrógenos de las células epiteliales uterinas *in vitro*, y la ausencia de receptor a EGF en ellas en el ratón adulto,³³ sugiere que los estrógenos y el EGF inducen la proliferación del epitelio uterino por un mecanismo indirecto, quizá a través de interacciones con el estroma.^{21,24} La administración local en la cavidad uterina de EGF a ratonas ovariectomizadas,³⁴ promueve el aumento del RNAm de IGF-1, comparable a los efectos de E_2 , mientras que el antiestrógeno IC 164 384 lo bloquea cuando es inducido por E_2 o EGF, y el uso de anticuerpo contra el receptor a EGF también lo bloquea. Estos hallazgos sugieren que la activación de la expresión de IGF-1 puede ser un evento que genera la proliferación celular del epitelio uterino inducida por el E_2 y el EGF. Por su parte, la administración intraluminal de IGF-1 estimula el aumento del RNAm de

EGF.³⁴ Así, las acciones paracrinas del EGF, el cual es producido predominantemente en las células epiteliales, sobre la expresión de IGF-1 en el estroma, y los efectos paracrinicos de IGF-1 estromal sobre la expresión de EGF en las células epiteliales puede facilitar las interacciones epitelio estroma, lo cual se piensa es importante en la proliferación endometrial inducida por estrógenos.³⁴

IGF-1

Las hormonas ováricas, E_2 y progesterona, inducen la proliferación de células epiteliales y estromales, respectivamente, en ambos casos hay expresión del gene del IGF-1.³⁰ Durante la preñez normal en el ratón, el E_2 preovulatorio, guía a la proliferación de las células epiteliales uterinas en los días uno y dos de preñez, en tanto que la progesterona producida por el cuerpo lúteo en el día tres, inicia la división de las células estromales que además será estimulada por la secreción de E_2 ovárico en el día cuatro.³⁰ Su expresión abundante en las células deciduales de ratón en el día siete y ocho podría depender de la acción de la progesterona.

TGF- β 2 y β 3

Los esteroides ováricos parecen ejercer una modesta influencia en la expresión del gene de TGF- β 2 y β 3 en el útero de ratón.²⁸

HB-EGF

En el útero de ratón adulto el E_2 aumenta los niveles del RNA para HB-EGF en el epitelio, mientras que su expresión en el estroma está bajo el control de la progesterona y el estrógeno.³⁵ Aunque la proliferación y la diferenciación uterina durante la preñez temprana son consideradas depen-

dientes de los efectos coordinados por ambas hormonas, la producción del HB-EGF por el epitelio uterino durante la preñez temprana es inducida sólo por el blastocisto en las zonas donde interactúa con el endometrio.²⁶

■ CONCLUSIONES

Diversas citocinas y factores de crecimiento, se expresan en diferentes tejidos del útero de acuerdo a un tiempo específico durante la preñez, es de suma importancia el aumento de diversas citocinas en el útero post-coito para generar una respuesta inflamatoria que ocasiona cambios en el útero que podrían ser importantes para la implantación. Resulta interesante remarcar que la expresión de LIF materna durante el día cuatro de preñez es un requisito para que se lleve a cabo la implantación en el ratón,¹ ya que si se bloquea su acción se inhibe este proceso. También son indispensables para este proceso la acción de la IL-1 sobre su receptor en el epitelio uterino² y la presencia de receptores a EGF en el trofotodermo del blastocisto.³

Las citocinas y los factores de crecimiento intervienen y regulan diferentes eventos durante la implantación embrionaria como son: la ruptura de la zona pelúcida, la adhesión del blastocito al epitelio uterino, la respuesta vascular y decidual del útero a las señales del blastocisto, la remodelación de la vasculatura uterina y la función y diferenciación del trofoblasto.

La producción de citocinas y/o factores de crecimiento en los diferentes tejidos uterinos y su expresión en distintos tiempos durante la preñez temprana de murinos, nos lleva a la

suposición de la existencia de una red compleja de interrelaciones entre las diferentes poblaciones celulares uterinas entre sí y con el *conceptus*, la expresión de estas moléculas a su

vez esta sujeta a la regulación endocrina por parte de las hormonas esteroides, en donde el E₂ y/o la progesterona regulan la expresión genética y la secreción de diversas

citocinas y factores de crecimiento, los cuales modulan los efectos hormonales de una manera autocrina y/o paracrina durante el periodo perimplantacional.

■ REFERENCIAS

- Steward C. L., Kaspar P., Brunet J. L., Bhatt H., Gadi L., Königen F., y Abbondanzo S. A. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia-inhibitory factor. *Nature* 1992; 359: 76-79.
- Simon C., Frances A., Piquette G. N., Danasouri I. E., Zurawski G., Dang W. Y., Polan M. L. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist. *Endocrinology* 1994; 134: 521-528.
- Sharkey A. Cytokines and implantation. *Rev. Reprod.* 1998; 3: 52-61.
- Tremellen K. P., Seamark R. F., Robertson S. A. Seminal transforming growth factor beta 1 stimulates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production and inflammatory cell recruitment in the murine uterus. *Biol Reprod* 1996; 58: 1217-1225.
- Robertson S. A., Mayrhofer G., y Seamark R. F. Uterine epithelial cells synthesize granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 in pregnant and nonpregnant mice. *Biol Reprod* 1992; 46: 1069-1079.
- Arceci R. J., Shanahan F., Stanley E. R., Y. Pollard J. W. Temporal expression and location of colony-stimulating factor 1 (CSF-1) and its receptor in the female reproductive tract are consistent with CSF-1-regulated placental development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8818-8822.
- Hunt J. S., Chen H. L., y Miller L. Tumor necrosis factors: pivotal components of pregnancy. *Biol Reprod* 1996; 54: 554-562.
- Yelavathi K. K., Chen H. L., Yang Y., Cowley B. D., Fishback J. L., y Hunt J. S. Tumor necrosis factor- α mRNA and protein in rat uterine and placental cells. *J. Immunol.* 1991; 146: 3840-3848.
- Steward C. The role of leukemia-inhibitory factor (LIF) and other cytokines in regulating implantation in mammals. *Ann NY. Acad Sci* 1991; 734: 157-165.
- Sawal K., Matsuzaki N., Okada T., Shimoya K., Koyama M., Azuma C., Saji F., y Murata Y. Human decidual cell biosynthesis of leukemia-inhibitory factor: Regulation by decidual cytokines and steroid hormones. *Biol Reprod* 1994; 56: 1274-1280.
- Hanbartsoumian E. Endometrial leukemia-inhibitory factor (LIF) as a possible cause of unexplained infertility and multiple failures of implantation. *Am J Reprod Immunol* 1997; 39: 137-143.
- Harvey M. G., Leco K. J., Arcellana-Panlilio M. Y., Zhang X., Edwards D. R., y Shultz G. A. Proteinase expression in early mouse embryos is regulated by leukemia-inhibitory factor and epidermal growth factor. *Development* 1995; 121: 1005-1014.
- Ren S. G., Melmed S., y Braunstein G. D. Decidual leukemia-inhibitory factor production and action on human chorionic gonadotropin secretion at different stages of gestation in vitro. *Early Pregnancy* 1997; 3: 101-108.
- Simon C., Peliccar A., Polan M. L. Interleukin-1 system crosstalk between embryo and endometrium in implantation. *Hum Reprod* 1995; 10 (suppl. 2): 43-53.
- Huang H. Y., Wen Y., Irwin J. C., Kruessel J. S., Soong Y. K., y Polan M. L. Cytokine mediated regulation of 92-Kilodalton type IV collagenase, tissue inhibitor of metallo-proteinase-1 (TIMP-1), and TIMP-3 messenger ribonucleic acid expression in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1721-1729.
- Bany B. M., Zhang Z., y Kennedy T. G. Effects of epidermal growth factor and interleukin-1 α on plasminogen activator secretion and decidualization in rat endometrial stromal cells. *Biol Reprod* 1998; 59: 131-135.
- Robb L., Li R., Hartley L., Nandurkar H. H., Koentgen F., y Bagley C. G. Infertility in female mice lacking the receptor for interleukin 11 is due to a defective uterine response to implantation. *Nat Med* 1998; 4: 303-308.
- Chakraborty I., Das S. K., y Dey S. K. Differential expression of vascular endothelial growth factor and its receptor mRNAs in the mouse uterus around the time of implantation. *J Endocrinol* 1995; 147: 339-352.
- Turley D. S., Holt V. J., Keenan J. A., Harris G., Caudle M. R., y Turley R. J. Vascular endothelial growth factor expression in cycling woman endometrium. *Fertil Steril* 1996; 66: 72-80.
- Tamada H., Das S. K., Andrews G. K., y Dey S. K. Cell-type-specific expression of transforming growth factor- β in the mouse uterus during the peri-implantation period. *Biol Reprod* 1991; 45: 365-372.
- Das S. K., Tsukamura H., Paria B. C., Andrews G. K., y Dey S. K. Differential expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) gene and regulation of EGF-R bioactivity by progesterone and estrogen in the adult mouse uterus. *Endocrinology* 1994; 134: 971-981.
- Brison D. R., y Schultz R. M. Increased incidence of apoptosis in transforming growth factor alpha-deficient mouse blastocysts. *Biol Reprod* 1998; 59: 136-144.
- Mroczkowski B., y Reich M. Identification of biologically active epidermal growth factor precursor in human fluids and secretions. *Endocrinology* 1993; 132: 417-425.
- Huet-Hudson Y. M., Chakraborty C., De S. K., Suzuki Y., Andrews G. K., y Dey S. K. Estrogen regulates the synthesis of epidermal growth factor in mouse uterine epithelial cells. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 510-523.
- Paria B. C., Das S. K., Andrews G. K., y Dey S. K. Expression of epidermal growth factor receptor gene is regulated in mouse blastocysts during delayed implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 55-59.
- Das S. K., Wang X.-N., Paria B. C., Damm D., Abraham J. A., Klagsbrun M., Andrews G. K., y Dey S. K. Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the sites of its apposition: a possible ligand for interaction with blastocyst EGF receptor in implantation. *Development* 1994; 120: 1071-1083.
- Raaf G., Kover K., Bibbush C. P., Sudhansu K. D., Bazzoli R. M., y Klagsbrun M. Mouse preimplantation blastocysts adhere to cell expressing the transmembrane form of heparin-binding EGF-like growth factor. *Development* 1996; 122: 637-645.
- Das S. K., Flanders K. C., Andrews G. K., y Dey S. K. Expression of transforming growth factor- β isoforms (β 2 and β 3) in the mouse uterus: analysis of the perimplantation period and effects of ovarian steroids. *Endocrinology* 1992; 130: 3459-3466.
- Shull M. M., y Doetschman T. Transforming growth factor- β 1 in reproduction and development. *Mol Reprod Dev* 1994; 39: 239-246.
- Kapur S., Tamada H., Dey S. K., y Andrews G. K. Expression of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its receptor in the peri-implantation mouse uterus, and cell-specific regulating of IGF-1 gene expression by estradiol and progesterone. *Biol Reprod* 1992; 46: 208-219.
- Henemire C., y Markoff E. Decidualization and expression of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth

- factor binding protein-4 in the periimplantation mouse uterus. *Biol Reprod* 1998 58: 801-806.
32. Pollard J. W., Bartocci A., Anceci R., Orlofsky A., Ladner M. B., y Stanley E. R. Apparent role of the macrophage growth factor, CSF-1, in placental development. *Nature* 1987 330: 484-486.
33. Uchima F. D. A., Iguchi T., y Bern H. A. Growth of mouse endometrial luminal epithelial cells in vitro: functional integrity of oestrogen receptor system and failure of oestrogen to induce proliferation *J Endocrinol* 1991 128: 115-120.
34. Hana V., y Murphy L. J Interdependence of epidermal growth factor and insulin-like growth factor-I expression in the mouse uterus. *Endocrinology* 1994 135: 107-112.
35. Wang X-N., Das S. K., Damm D., Klagsbrun M., Abraham J. A., y Dey S. K. Differential regulation of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in the adult ovariectomized mouse uterus by progesterone and estrogen. *Endocrinology* 1994 135: 1264-1271.