

Embarazo heterotópico, después de inducción de ovulación con citrato de clomifeno y prednisona. Informe de un caso.

■ Dr. Sergio Tellez Velasco*, Dr. Víctor Saúl Vital Reyes*, Dr. David Rosales de la Rosa*, Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz** y Dr. Alejandro Reyes Fuentes***.

■ RESUMEN

El embarazo heterotópico es un evento patológico poco frecuente de la gestación. Su incidencia se ha incrementado como consecuencia del desarrollo de nuevas técnicas de fertilización asistida y esquemas farmacológicos de inducción de ovulación. El diagnóstico del embarazo heterotópico a menudo es tardío y esto acarrea repercusiones graves para el binomio. Es relevante identificar oportunamente factores de riesgo y realizar un diagnóstico precoz del embarazo heterotópico. En el presente informe, se describe el caso de una paciente con falla terapéutica a citrato de clomifeno. En la que se prescribió como esquema alternativo de inducción de la ovulación citrato de clomifeno + prednisona, y después de dos ciclos de manejo desarrolló un

embarazo heterotópico. La asociación encontrada podría ser producto de la casualidad, por lo que es necesario ampliar el número de observaciones clínicas para poder establecer la solidez de tal correlación.

(Tellez V, S y col: Embarazo heterotópico, después de inducción de ovulación con citrato de clomifeno y prednisona. Informe de un caso. Ginec Obst Mex 1999;67:1)

■ SUMMARY

Heterotopic pregnancy (HP) is a very rare pathologic event. The incidence of ectopic pregnancy has increased as the consequence of assisted reproduction and the wider use of ovulation induction agents. The diagnosis of HP is frequently done not as early as it should be, and it has serious repercussions. The concept of screening, to find relevant rise factors and the correct diagnosis of HP should be pursued as early as possible. In this report we describe an unusual case of a female patient with therapeutic failure to clomiphene citrate. She

was treated with two cycles of combined clomiphene citrate and prednisone, and ovulation induction agent. After she developed HP. Overall, we conclude that the possible association observed could be an accident. The land of investigation is open, to fill cover. The holes on understanding that we still have.

(Tellez V, S. y col: Heterotopic pregnancy after ovulation induction with clomiphene citrate and prednisone. One case presentation: Ginec Obst Mex 1999;67:1)

El embarazo heterotópico o embarazo combinado, comprende la coexistencia simultánea de una gestación intrauterina y otra fuera del útero¹. Es un evento relativamente raro, su frecuencia estimada es de 1:10000 a 1:30000 embarazos^{2,3}. Su prevalencia se ha incrementado considerablemente como consecuencia del uso de fármacos inductores de la ovulación y de procedimientos de fertilización asistida^{4,6}. No obstante, la presencia de embarazo heterotópico

* Médico adscrito al Servicio de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología Hospital de Ginecología y Obstetricia 3, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.
** Jefe de Departamento de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología, Hospital de Ginecología y Obstetricia 3, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.
*** Jefe de Desarrollo Académico, Jefatura de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional Siglo "XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

en pacientes sin factores de riesgo ha sido informada⁷.

El citrato de clomifeno (CC), es uno de los fármacos más utilizados en la inducción de la ovulación⁸. Y se han informado embarazos heterotópicos tubarios y ováricos después de su uso⁹⁻¹⁰.

El objetivo del presente trabajo es informar del caso de una paciente con embarazo heterotópico posterior a la inducción de la ovulación con CC + prednisona (P).

■ CASO CLÍNICO.

Paciente de 33 años, a quien se le realizó estudio completo por infertilidad concluyendo: anovulación resistente a CC. Por lo que se indujo la ovulación con CC (150 mg del día 50-90 del ciclo) y P (5 mg cada 24 h, durante todo el mes) posterior a dos ciclos de tratamiento logra embarazo y se prescribe apoyo prostestacional por sospecha de fase lútea deficiente.

Ingresa a urgencias obstétricas refiriendo dolor pélvico y sangrado transvaginal. El ultrasonido obstétrico efectuado apoyó el diagnóstico de huevo muerto y retenido por lo que se realizó legrado uterino por aspiración, obteniéndose abundantes restos de aspecto óvulo-placentario. Y más tarde, en buenas condiciones generales la paciente es egresada a su domicilio. Once días después nuevamente es admitida en el hospital, refiriendo dolor abdominal de 48 h de evolución tipo cólico e intenso que no cede con el reposo y administración de analgésicos. El ultrasonido pélvico reveló una masa en el anexo derecho de 6 cm en su diámetro mayor, de aspecto quístico, por lo que se decide estudio en piso. Durante su estancia hospitalaria se encuentra estable, con dolor a la palpación media superficial

abdominal, la exploración genital reveló: útero de 10x6x4 cm, doloroso a la movilización, anexos no delimitables por dolor y resistencia de la paciente. Los exámenes generales sin alteraciones, un nuevo ultrasonido informó: útero en AVF lateralizado a la derecha, con una imagen heterogénea en su interior de 89x37x38 mm, otra imagen heterogénea redondeada del lado izquierdo de 60x66 cm que probablemente corresponda a mioma uterino pediculado e imagen quística de ovario derecho de 23x18, sin ecos en su interior con líquido libre en cavidad. Por lo que se decide efectuar laparoscopia. En la cual se encontró: útero congestivo aumentado de tamaño, salpinge izquierda conglutinada, ovario izquierdo de 3x2 cm, salpinge derecha aumentada de volumen adherida a la pared, con coágulos abundantes, ovario derecho con una masa de aspecto quístico. Se efectuó salpingostomía lineal derecha, y se evacuó embarazo tubario derecho. La paciente evoluciona satisfactoriamente y fue egresada en buenas condiciones generales.

La fracción β de HGC fue positiva. El estudio histopatológico del material obtenido del legrado por aspiración reveló: deciduitis aguda hemorrágica y vellosidades coriales del primer trimestre. Y el análisis anatómopatológico de fragmentos de tuba uterina y material sugestivo de embarazo ectópico informó molde endometrial embarazo tubario roto y decidua.

■ COMENTARIO

El embarazo heterotópico hasta hace algunos años era una entidad rara²⁻³. Actualmente con el advenimiento de las técnicas de

fertilización asistida y el uso de los inductores farmacológicos de la ovulación, su incidencia se ha incrementado¹¹.

Algunos factores de riesgo de embarazo heterotópico son: anomalías müllerianas, daño tubario secundario a enfermedad pélvica inflamatoria, dispositivo intrauterino, endometriosis y cirugía pélvica reproductiva¹².

El diagnóstico de embarazo heterotópico a menudo es tardío. Por lo que se aconseja tener en mente el diagnóstico cuando existen factores de riesgo. Y a pesar de confirmar el embarazo intrauterino mediante ultrasonografía, si hay dolor pélvico, se palpa alguna masa anexial o existe sangrado transvaginal, debe descartarse embarazo heterotópico y es mandatorio realizar ultrasonido pélvico transvaginal con doppler a color⁷.

Hasta nuestro conocimiento, este es el primer caso informado. En el cual se asocia la presentación de embarazo heterotópico a la inducción de la ovulación con CC y prednisona. El CC es uno de los inductores de la ovulación más utilizados desde hace algunas décadas. Si existe falla terapéutica a CC, existen esquemas alternativos de manejo. Recomendándose recientemente el uso conjunto de prednisona, lográndose con este esquema hasta 79% de ovulación, con mínimos efectos colaterales¹³.

El CC aumenta la tasa gemelaridad, pudiendo incrementarse la presentación del embarazo heterotópico, como resultado de hiperestimulación ovárica⁹⁻¹⁰.

En el caso presentado, la asociación embarazo heterotópico y CC prednisona, pudiera ser casual,

ya que no hay argumentos para explicar esta correlación. Además es necesario contar con más experiencia clínica con este esquema de manejo para establecer alguna relación.

Finalmente, concluimos que el embarazo heterotópico es una

entidad potencialmente peligrosa para el binomio, a pesar de su baja frecuencia. Y que debe de efectuarse una pesquisa temprana, teniendo en mente el diagnóstico en aquellas pacientes con factores de riesgo y de manera especial en aquellas pacientes sometidas a

inducción farmacológica de la ovulación o procedimientos de fertilización asistida.

Es necesario contar con más evidencias clínicas para aclarar la relación embarazo heterotópico e inducción de ovulación con citrato de clomifeno + prednisona.

■ REFERENCIAS

1. Recce AE, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations; a review. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 146: 323-330.
2. Kvivkosky AI. Combined pregnancy: how common is it? *Int J Gynecol Obstet.* 1989; 30: 271-277.
3. Richards S, Stemple L, Carlton B. Heterotopic pregnancy. *Reappraisal of incidence.* *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 298-300.
4. Powell Phillips W. Clomiphene citrate-induced concurrent ovarian and intrauterine pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1979; 53: 375-395.
5. Tummon IS, Withmore NA, Daniel SAJ, Nisker JA, Yuzpe AA. Transferring more embryos increases risk of heterotopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1994; 61: 1065-1067.
6. Rizk B y cols. Heterotopic pregnancies after fertilization and embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 161-163.
7. Zullo F, Pellicano M, Di Carlo C, Affinito P. Heterotopic pregnancy in a woman without previous ovarian hyperstimulation: ultrasound diagnosis and management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 66: 193-195.
8. Seibel M, Bayer RS. Complex forms of ovulation induction. In *Controversies in Reproductive and Infertility.* Eds Solucs MR. Elsevier, New York, USA. 1989. 107-134.
9. Glassner M, Aron E, Eskin B. Ovulation induction with clomiphene and the rise in heterotopic pregnancies. A report of two cases. *J reprod Med.* 1990; 35: 175-178.
10. De Muylder X, De Loecker P, Campo R. Heterotopic ovarian pregnancy after clomiphene ovulation induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994; 53: 65-66.
11. Goldman GA, Fisch B, Ovadia J, Tadir Y. Heterotopic pregnancy after assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol Surv.* 1992; 47: 217-221.
12. Vanderheyden JS, Van Dam PA. The rising incidence of heterotopic pregnancy: two case reports. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1987; 24: 341-346.
13. Issacs JD, Lincoln SR, Cowan BD. Extended clomiphene citrate and prednisone for the treatment of chronic anovulation resistant to CC alone. *Fertil Steril.* 1997; 67: 641-643.

Laparoscopia e histeroscopia en malformaciones müllerianas: Utilidad y resultados reproductivos.

■ Dr. Mario Martínez Reveles, Dr. Carlos G. Salazar López-Ortiz, Dr. Fernando Gaviño Gaviño, Dr. José Luis Castro López, Dr. Hector L. Mondragón Alcocer.

■ RESUMEN

Determinar el tipo de la posibilidad de corrección quirúrgica de las malformaciones Müllerianas en mujeres infértiles; así como los resultados reproductivos. La exploración clínica y los métodos endoscópicos incluyendo la histeroscopia y laparoscopia fueron realizadas en 40 pacientes con malformaciones Müllerianas y antecedentes de infertilidad analizando los resultados reproductivos. El tabique uterino se presentó en (23/40, 57.5%), útero bicornue (6/40, 15%), útero didelfo (5/40, 12.5%), útero arcuato (4/40, 10%), útero unicornue (2/40, 5%). Posterior a la resección del útero septado se obtuvieron 13 embarazos (56.5%), siete en evolución (un gemelar), cuatro nacidos y dos abortos del primer trimestre (8.6%). La metroplastía de Strassman por laparotomía se realizó en cuatro de los úteros bicornues, logrando el embarazo en dos (33.33%). En uno de los úteros didelfos se realizó salpingoclasia en el hemiútero más pequeño como alternativa terapéutica; de los úteros arcuatos se realizó resección del pequeño tabique; de los úteros unicornues uno logró el embarazo a término y otro con aborto del primer trimestre. El análisis de nuestros datos sugiere que el abordaje endoscópico puede realizar el

diagnóstico exacto de las malformaciones Müllerianas indicando el tratamiento más adecuado con técnicas endoscópicas, mejorando los porcentajes de fertilidad. Consideramos su eficacia, rapidez y seguridad para el estudio y tratamiento de las malformaciones Müllerianas.

(Martínez R, M. y col: *Laparoscopia e histeroscopia en malformaciones müllerianas. Utilidad y resultados reproductivos* Ginec Obst Mex 1999;67:4).

■ SUMMARY

Determine the type and the possibility of corrective surgery, reproductive results of infertility patients with Müllerian malformations. The clinic and the laparoscopic and hysteroscopic evaluation were performed to 40 patients with Müllerian anomalies and infertility history analyzing the reproductive results. The uterine septum was present in 23/40 patients (57.5%), bicornual uterus in 6/40 (15%), didelfus uterus 5/40 (12.5%), arcuate uterus 4/40 (10%), unicorn uterus 2/40 (5%). After septum resection we had 13 pregnancies (56.5%), 2 abortions, 4 already delivered and 7 continue normal evolution with on twin case. Strassman metroplasty by laparotomy was performed in 4 cases of bicornual uterus achieving

pregnancy in two cases. In one didelfus uterus, a salpingoclasia of the smaller horn was done as an alternative. Of the arcuated uterus, the small septum was removed. Of the unicorn uterus, one pregnancy was lost in the first trimester and the other one reach the term date. Our data show that the endoscopic procedures can perform the correct diagnosis of the Müllerian anomalies and of course the best surgical treatment improving the fertility rates.

(Martínez R, M. y col: *Laparoscopy and hysteroscopy in müllerian malformations. Usefulness and reproductive results.* Ginec Obst Mex 1999;67:4)

En los años recientes se ha notado un incremento aparente en las malformaciones de varios órganos, incluyendo aquellos del sistema genital¹. Las malformaciones Müllerianas son un problema clínico interesante pero poco frecuente para los Gineco Obstetras, se ha estimado que ocurre en 6% de todas las mujeres².

Las anomalías congénitas más frecuentes del conducto Mülleriano son las del desarrollo uterino, el cual frecuentemente causa infertilidad. La etiología es multifactorial, y la alteración de uno

Departamento de Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología, D. F.

de los siguientes eventos causa defecto del desarrollo de uno o ambos conductos paramesonéfricos (siendo responsable del útero unicorn, cavidad rudimentaria, y agenesia uterina), la falla o defecto en la fusión (útero bicorne y didelfo), y defectos en la canalización (útero-septado).³

Los métodos endoscópicos pueden ser usados exitosamente para el diagnóstico diferencial de las malformaciones genitales y para cirugía. El uso de la laparoscopia e histeroscopia evita las desventajas de la metroplastia por laparotomía y mejora los resultados del tratamiento, reduciendo el riesgo de complicaciones y facilitando los procedimientos; resultando una disminución de los tiempos operatorios, estancia hospitalaria y mejores resultados.

La histeroscopia puede proporcionar información sobre la cavidad uterina y es una técnica valorable en el estudio de las malformaciones Müllerianas. La histeroscopia puede diagnosticar tabiques fúndicos no reconocidos y también descartar la sospecha de los mismos registrados por histerosalpingografía^{4,5,6}. El diagnóstico y tratamiento laparoscópico es ampliamente utilizado en la actualidad por su eficacia, rapidez y seguridad, los métodos quirúrgicos endoscópicos usados pueden sugerirse como el método de elección para corregir malformaciones Müllerianas⁷.

MATERIAL Y MÉTODOS

Cuarenta mujeres con malformaciones Müllerianas fueron reunidas para el estudio entre noviembre de 1995 y abril de 1997. Las pacientes fueron estudiadas en el departamento de Reproducción Asistida, del Instituto Nacional de Perina-

tología, a su ingreso se realizó una historia clínica completa, exploración física y fueron ingresadas para estudio completo del protocolo de infertilidad, el cual incluye valoración hormonal, además de estudio de histerosalpingografía ultrasonido, histerosonografía, laparoscopia e histeroscopia, con valoración de factor masculino con dos espermatobioscopias directas como mínimo. En cada caso el diagnóstico de anomalías y el tipo exacto de la malformación ha sido definido por un mínimo de dos parámetros complementarios de diagnóstico (Histeroscopia y/o laparoscopia y/o histerosalpingografía) con lo cual obtuvimos el diagnóstico exacto.

En los 40 casos el procedimiento quirúrgico fue realizado en la fase proliferativa temprana. Ocho mujeres fueron pretratadas con dos dosis de GnRHa de depósito (Goserelina 3.6 mg s.c. ICI Pharma) administrado el primer día de la menstruación y 28 días posteriormente la operación fue realizada dentro de 20 días después de la segunda inyección. Doce pacientes fueron pretratadas con danazol (Winthrop Laboratories, New York NY) 600 mg/d por 6 semanas y en seis casos con 800 mg/d.

La cirugía se realizó bajo anestesia general endotraqueal, todas las pacientes en posición de litotomía, con medidas de anti-sepsia se provocó neumoperitoneo con 3 lit de CO₂, posteriormente la introducción transumbilical de un laparoscopio rígido de 10 mm (Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany), la histeroscopia fue practicada en un segundo tiempo quirúrgico, el cervix fue dilatado a 8 mm para la introducción de un histeroscopio rígido de 4 mm con

camisa operatoria de 7 mm (Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany). Una tijera histeroscópica semirígida fue utilizada para resección de tabique uterino en 18 pacientes y el resto con resectoscopia rígida (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany). La cavidad uterina fue distendida con glicina al 1.5% (Travanol Ltd, Ashdod, Israel). La infusión de la glicina fue de 100 ml/min. y a una presión de 110-150 mmHg por medio de una bomba de Endomat (Karl Storz GmbH y Col.), con un registro de líquidos de acuerdo a la monitorización de ingresos y egresos.

RESULTADOS

El análisis detallado de la historia clínica, del curso del estudio de infertilidad y de la operación se realizó en 40 pacientes con malformaciones Müllerianas. Las anomalías fueron detectadas en 13% de los casos estudiados en el servicio (40 de 307 mujeres). La edad de las pacientes tuvo un rango entre 22 y 39 años (promedio 32 ± 5 años). La infertilidad primaria se presentó en 15 de ellas y en 25 secundaria. Con los estudios complementarios realizados para obtener el diagnóstico de las malformaciones Müllerianas fue completo con la realización de la histeroscopia y laparoscopia proporcionando diagnóstico más preciso. La distribución de los defectos en estas pacientes fue como sigue: tabique uterino 23 (57.5%); útero bicorne 6 (15%); útero didelfo 5 (12.5%); útero arcuato 4 (10%); útero unicorn 2 (5%). Tabla I.

El útero-septado fue susceptible de ser corregido durante la histeroscopia obteniéndose posterior a la resección 13 embarazos (56.5%)

Tabla I

Número y tipo de malformaciones Mülllerianas encontradas.

Tipo de malformación	n=40	Número(*)
Tabique uterino	23	(57.5)
Útero bicorne	6	(15)
Útero didelfo	5	(12.5)
Útero arcuato	4	(10)
Útero unicornio	2	(5)

(*) porcentaje

de los 23 pacientes; siete en evolución (un gemelar 4.3%); cuatro nacidos y dos abortos (8.6%) del primer trimestre. Los resultados anatómicos de las metroplastías no fueron mejorados por el tratamiento preoperatorio con danazol o con GnRH a o por la colocación del DIU postoperatorio y/o la administración de estrógenos.

Del útero bicorne en cuatro mujeres se realizó metroplastía de Strassman por laparotomía una vez diagnosticada la malformación por laparoscopia e histeroscopia, logrando el embarazo en 2 (6.8%); uno nacido y uno con 30 semanas. Los dos pacientes restantes no aceptaron la cirugía y continúan en tratamiento. De los cinco didelfos

en uno se realizó salpingoclasia en la trompa del hemiútero más pequeño como alternativa terapéutica. De los úteros arcuatos se realizó resección del pequeño tabique en uno de los cuatro casos; de los úteros unicornes uno logró el embarazo a término y el otro con aborto del primer trimestre. A 18 meses el porcentaje acumulativo de embarazo en mujeres con resección del tabique uterino fue de 58% y el porcentaje acumulativo de nacidos vivos fue de 84%, el porcentaje de aborto fue de 10% (Tabla II). Se presentó sólo un parto pretérmino, en ninguna paciente fue necesario la aplicación de cerclaje cervical tipo Espinosa Flores y las pacientes con antecedentes de cirugía de Strassman

fueron sometidas a operación cesárea. No tuvimos complicaciones durante el procedimiento quirúrgico, ni en el postoperatorio.

■ COMENTARIO

La realización del estudio fue para establecer el diagnóstico exacto de las malformaciones Mülllerianas (agenesia, falla en la fusión normal o en la reabsorción de los conductos de Müller).^{8,9} así como su probable corrección quirúrgica; por histeroscopia en los casos de tabique uterino o útero arcuato y por laparotomía los casos de metroplastía de Strassman, mejorando los problemas de infertilidad. Analizamos los resultados obtenidos por porcentajes de fertilización en relación a las características de nuestro grupo de estudio.

En nuestro estudio la proporción de tabique uterino fue el más común (23/40; 57.5%) el cual corresponde al informado en la literatura.⁸ Por otro lado la proporción de útero bicorne fue observada en 15% (6/40); el útero didelfo, arcuato, y unicornio se presentaron en 27.5% (11/40) siendo menor que el observado en la población normal, especialmente en aquellos relacionados al útero unicornio donde la proporción es usualmente estimada en 1% de las malformaciones Mülllerianas. Podemos considerar que el útero unicornio es el que presenta más frecuencia de problemas de infertilidad mencionado en el estudio del Dr. Heinonen.¹⁰ Finalmente los seis casos de útero bicorne en nuestra serie corresponde a 15% menor que la estimada en otros estudios.¹ Por lo tanto en nuestro estudio informamos que la proporción fue distinta entre los tipos de malformaciones

Tabla II

Resultados de fertilidad posterior a corrección quirúrgica.

Número de malformaciones	n=40	Número (*)
No. de Embarazos	31	(58)
No. de embarazos viables	29	(1 gemelar)
No. Abortos	2	(10)
No. Partos	27	(93)
No. Cesáreas	2	(2)

(*) porcentaje

Tabla III

Resultados de fertilidad posterior al tratamiento quirúrgico de las malformaciones Müllerianas

Autor	No. de Embarazos	No. de Abortos	No. de embarazos viables	No. de partos	No. de Cesáreas	No. de nacidos vivos
Choe y Baggish	15	1	14			13 (87)
Porino y Col.	16	1	15	8	2	
March e Israel	63	8	55			48 (76.2)
Daly y col.	79	15	64			58 (73.4)
Salazar-Martínez	31	2	29	27	2	27 (59)

(*) Porcentaje

Müllerianas consideramos que la muestra es pequeña para tener valor epidemiológico.

La proporción de infertilidad secundaria fue de 62.5% y de 37.5% de infertilidad primaria que difiere de acuerdo al tipo de anomalía considerada; siendo difíciles de comparar con los datos de la literatura.⁸ Instrumentos diferentes y varios métodos han sido usados para la resección histeroscópica del septo uterino, incluyendo tijeras, resectoscopio y láser (Nd: YAG, KTP o Argon) varios autores han analizado los porcentajes de embarazo después de la metroplastía cuando se usaron diferentes métodos;^{2,3,6,9,10,12} no encontrando diferencias en la evolución de los porcentajes de embarazo después de la resección del septo; el uso de tijeras fue mejor que el uso del resectoscopio. La electrocirugía puede causar daño de la vascularidad del miometrio, con efectos negativos en el desarrollo del endometrio en las áreas en donde se incidió el tabique.

El tiempo operatorio y la técnica no difieren de lo informado por otros autores; no

encontramos ventajas con el uso de GnRha o de Danazol como parte del pretratamiento quirúrgico por histeroscopia de las malformaciones Müllerianas.¹¹ Algunos autores informan la estenosis cervical con el uso de GnRha aumentando el riesgo de trauma cervical, que puede ser perjudicial para las pacientes con deseo de embarazo. Por lo tanto puede ser preferible realizar la histeroscopia operatoria sin ningún medicamento; sólo en el caso de un septo completo; cuando la atrofia endometrial es necesaria para visualización del mismo, o cuando hay patología orgánica asociada.

Trece de los 23 pacientes lograron el embarazo después de la metroplastía histeroscópica. Esto sugiere que las malformaciones Müllerianas afectan el porcentaje de embarazo y para los procedimientos de reproducción asistida, se requiere de una cavidad uterina normal para asegurar los porcentajes de embarazo.^{8,13} Pensamos que el diagnóstico laparoscópico de las malformaciones Müllerianas durante el mismo procedimiento es benéfico para determinar el tratamiento de

dichas anomalías, sin alterar los tiempos operatorios, ni de hospitalización. Sólo en dos de los 31 pacientes que lograron el embarazo terminaron en aborto espontáneo, con un porcentaje, similar al informado en el estado preoperatorio. La Tabla III muestra los resultados obtenidos posterior a la corrección quirúrgica de las malformaciones Müllerianas en la literatura. En nuestra serie 77% de los casos, el embarazo llegó a término con datos similares a los de la literatura internacional. Un punto que hay que tomar en consideración es la indicación del cerclaje cervical y su papel en la reducción del parto pretérmino y aborto espontáneo. Fedene y col.¹⁴ realizaron cerclaje en 23.6% de los casos encontrando que sí se modifica el porcentaje de partos prematuros de 21% a 7%. Nuestros datos mostraron un porcentaje de parto pretérmino bajo (1 de 30 embarazos) confirmando la hipótesis de que el cerclaje cervical es necesario sólo cuando se demuestran casos de incompetencia ístmico-cervical, pero no en todos los casos de malformaciones Müllerianas.^{15,16}

■ CONCLUSIONES

Cerca de 10% de los pacientes con infertilidad presentan malformaciones Müllerianas. Los métodos endoscópicos pueden ser usados exitosamente para diag-

nóstico exacto y para el tratamiento quirúrgico adecuado, mejorando los porcentajes de fertilidad. El uso de la histeroscopia y laparoscopia evitan las desventajas de la metroplastía por laparotomía y

mejoran los resultados del tratamiento en los casos de tabique. Por lo tanto consideramos fundamental la histeroscopia y laparoscopia para el estudio y tratamiento de las malformaciones Müllerianas.

■ REFERENCIAS

- Adamian LV, Murvatov KD, Sorour YA, Kirillova YA, Khashukoyeva AZ. Medicogenetic Features and Surgical Treatment of Patients with Congenital Malformations of Uterus and Vagina. *Int Fertil* 1996; 41: 293-297.
- McBean JH, Brunsted JR. Septate uterus with cervical duplication: a rare malformation. *Fertil Steril* 1994; 62: 415-17.
- Lavergne N, Aristizabal J, Zarka V, Emy R, Hodon B. Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991; 20: 538-543.
- The American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49: 944-954.
- Heinonen PK, Pystynen P. Primary infertility and uterine anomalies. *Fertil Steril* 1983; 40: 311-315.
- Perino A, Chianichiano N, Petronio M, Cittadini E. Role of leuprolide acetate depot in hysteroscopic surgery: a controlled study. *Fertil Steril* 1993; 59: 507-510.
- Colacurci N, De Placido G, Mollo A, Carravetta C, De Francis P. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996; 66: 147-150.
- Fedele L, Arcani L, Parazzini F, Vercellini P, Di Nola G. Reproductive prognosis after hysteroscopic metroplasty in 102 women: life-table analysis. *Fertil Steril* 1993; 59: 768-772.
- Lobauhg ML, Bammel MB, Kuke D, Webster B W. Uterine rupture during pregnancy in a patient with and history of hysteroscopic metroplasty. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 838.
- Valle RF. Hysteroscopic Treatment of Partial and Complete Uterine Septum. *Int J Fertil* 1996; 41: 310-315.
- Nagel TC. Hysteroscopic metroplasty in the diethylstilbestrol-exposed uterus and similar nonfusion anomalies: effects on subsequent reproductive performance: a preliminary report. *Fertil Steril* 1993; 59: 502-506.
- Candiani M, Busacca A, Natale A, Sambruni Y. Bicervical uterus and septate vagina: report of a previously undescribed Müllerian anomaly. *Hum Reprod* 1996; 11: 218-219.
- Maneschi F, Zupi E, Marconi D, Valli E, Romanini C, Mancuso S. Hysteroscopically Detected Asymptomatic Müllerian Anomalies. *J Reprod Med* 1995; 40: 684-688.
- Heikkinen H, Tekay A, Volpi E, Martikainen H, Jouppila P. Transvaginal salpingosonography for the assessment of tubal patency in infertile women: methodological and clinical experience. *Fertil Steril* 1995; 64: 293-398.
- Swart P, Mol BW, Van der Veen F, Beurden M, Redekop W, Bossuy P. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64: 468-491.
- Fedele L, Bianchi S, Tozzi L, Borroto F, Vignali M. A new laparoscopic procedure for creation of a neovagina in Mayer-Rekittansky-Koster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 1996; 66: 854-857.

Tendencia de la operación cesárea en tres ámbitos de atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social en el período 1981-1995.

■ Dr. Carlos Martín Corral-Chávez*, Dr. Josué Yin-Urías**, Dr. Santos Pérez-Hernández***, Dr. Héctor Macario Pérez-Suarez***, Dr. Luis Cuauhtémoc Haro-García****

■ RESUMEN

Determinar tendencia de operación cesárea en tres ámbitos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); el local: Hospital Gineco-pediátrico No. 2, en Los Mochis, Sinaloa; el delegacional: incluyó todas las unidades médicas del IMSS en Sinaloa y el nacional, que incluyó todas las unidades médicas del IMSS. Estudio analítico, retrospectivo. Unidades médicas del IMSS. Pacientes: partos atendidos por cesárea en los tres ámbitos del IMSS, de 1981 a 1995; fuente de información: Comité Delegacional de Procesamiento de Información de la Delegación IMSS en Sinaloa. Se hizo recolección retrospectiva del total de partos y de nacimientos por cesárea para calcular frecuencia de este procedimiento por año y ámbito de estudio. Se realizó análisis de regresión lineal para determinar tendencia de cesáreas y coeficiente de correlación (r). Fre-

cuencia local: $24.3\% \pm 6.1$, rango 14.7-33.6%; delegacional: $21.6\% \pm 5.8$, rango 13.2-30.3%; y nacional: $24.4\% \pm 5.5$, rango 16.6-33.6% r por ámbito; local: $+0.98$ (IC95% 0.87-0.99), delegacional: $+0.99$ (IC95% 0.94-0.99) y nacional $+0.99$ (IC95% 0.95-1.0). Existe tendencia positiva en práctica de operación de cesárea en los tres ámbitos durante el período estudiado; de no implementarse medidas que modifiquen este comportamiento en el IMSS, para el año 2000 la frecuencia en el ámbito nacional alcanzará 39.2%, en delegacional: 37.4% y en el local: 39.4%.

(Corral Ch, C M y col: *Tendencia de la operación cesárea en tres ámbitos de atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 1999;67: 9*).

■ SUMMARY

The trend of the cesarean section in three setting of the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); the local: Hospital Gineco-pediátrico No. 2, in Los Mochis, Sinaloa, was determined the state's: included all of the medical units of IMSS in the state of Sinaloa and the national, which included all of the medical units of IMSS in the country. It was an analytic,

retrospective study. medical units of IMSS. cesarean deliveries in the three setting of IMSS, from 1981 to 1995. Source of information: State Committee of the Information Processing of the State of Sinaloa. retrospective measurement of the total of deliveries and cesarean sections to calculate frequency of this event for each year and setting. Lineal regress analysis was made to determine trend of cesarean sections and correlation coefficient (r). Results: local frequency: $24.3 \pm 6.1\%$, range 14.7-33.6%, state's: $21.6 \pm 5.8\%$, range 13.2-30.3, national $24.4 \pm 5.5\%$, range 16.6-33.6; r per setting: local: $+0.98$ (CI95% 0.8793=0.99), state's $+0.99$ (CI95% 0.94-0.99) and national: $+0.99$ (CI95% 0.95-1.0). Positive trend in performance of cesarean sections in the three setting during the period of study; if no intervention on the matter at IMSS, the national trend will reach 39.2% in the 2000 year, state's: 37.4% and the local: 39.4%.

(Corral Ch., C M y col.: *Cesarean section trend in three setting of the Instituto Mexicano del Seguro Social from 1981 to 1995. Ginec Obst Mex. 1999;67:9*)

* Jefe de Educación e Investigación Médica, Hospital de Gineco-Pediatría No. 2, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Los Mochis, Sinaloa.

** Director del Hospital de Gineco-Pediatría No. 2, del IMSS, Los Mochis, Sinaloa.

*** Médico Gineco-obstetra, servicio de Gineco-Obstetricia, Hospital de Gineco-Pediatría No. 2, IMSS, Los Mochis, Sinaloa.

**** Coordinador Delegacional de Investigación Médica, IMSS, Sinaloa.

La práctica de la operación cesárea se ha incrementado dramáticamente en muchos países en las dos últimas décadas. Por lo que respecta a América Latina, la frecuencia de nacimiento por este procedimiento es muy elevada, con magnitudes que oscilan de 20% detectadas en hospitales públicos de la Ciudad de México, hasta 49% registrado en establecimientos hospitalarios de Campiñas, Brasil.^{1,2} Por extraño que parezca, dentro de los países desarrollados también existen incremento en la práctica de cesáreas, donde los Estados Unidos y Canadá poseen las frecuencias más elevada con 21.8% y 24.7% respectivamente.^{5,6}

La operación cesárea ha sido catalogada como el evento quirúrgico hospitalario que se realiza con mayor frecuencia⁷, la cual, lejos de considerarse como procedimiento inocuo, incluye varias implicaciones negativas como la posibilidad de incrementar la morbilidad materna, principalmente por complicaciones infecciosas⁸, ello aumenta la estancia hospitalaria, propicia la sobreexplotación tanto de los recursos humanos como los materiales y, en consecuencia, eleva el costo de la atención de este evento, asimismo este procedimiento no está exento de daños para el feto.⁹⁻¹¹

Los anteriores señalamientos dieron forma al objetivo de este estudio, el cual estuvo dirigido a describir la tendencia de la frecuencia de operación cesárea en tres ámbitos

de la atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en un período de 15 años: en el ámbito local, en el estatal y en el nacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

En forma retrospectiva fueron revisados el número total de partos y de nacimientos resueltos por medio de operación cesárea en el periodo comprendido de enero de 1981 a diciembre de 1995 en tres diferentes ámbitos de atención médica del IMSS: el ámbito local que incluyó a las operaciones cesáreas realizadas en el Hospital de Gineco-pediatría No. 2 ubicado en la ciudad de Los Mochis, al norte del estado de Sinaloa, México y que actualmente está catalogado como hospital de segundo nivel de atención para pacientes obstétricas, ginecológicas y pediátricas, el ámbito delegacional que incluyó la atención de operación cesárea que se llevaron a cabo en todas las unidades de atención médica en la Delegación Sinaloa del IMSS que cuentan con infraestructura para practicar dicha operación, y el ámbito nacional, que incluyó las cesáreas que se realizaron en el mismo período en todas aquellas unidades de las mismas características y en las catalogadas como de tercer nivel de atención del IMSS. La frecuencia de atención de partos por operación cesárea para cada ámbito y año de estudio se obtuvo a partir del banco de datos de servicios otorga-

dos registrados por el Comité Delegacional de Procesamiento de la Información Médica (CODEPIM) de la Delegación Sinaloa del IMSS; para efectos del estudio de frecuencia de partos por cesárea se consideró como variable dependiente y los años de estudio como variable independiente, por medio de análisis de regresión lineal se calculó la tendencia de la frecuencia de la operación cesárea en cada ámbito; asimismo se efectuó cálculo de relación entre las dos variables de estudio, coeficiente de correlación (r) con sus respectivos intervalos de confianza 95% (IC 95%). La recolección y análisis final de la información se obtuvo por medio del programa EPIInfo versión 6.012.

RESULTADOS

La frecuencia de práctica de operación cesárea mostró tendencia positiva en los tres ámbitos de estudio. La frecuencia local de práctica de operación cesárea fue de $24.3\% \pm 6.1$ (1 DE), rango de 14.7% a 33.6%. La frecuencia de realización de operación cesárea en el ámbito delegacional fue de $21.6\% \pm 5.8$, rango de 13.2% a 30.3% la frecuencia de la misma en el ámbito nacional fue de $24.4\% \pm 5.5$, rango de 16.5% a 33.6%; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las varianzas de la frecuencia de cesárea en los tres ámbitos ($p = 0.37$). En los tres sitios se identificó coeficiente de correlación (r) estrechamente positivo entre la

frecuencia de práctica de cesárea y el año de estudio: en el ámbito local, $r = + 0.98$ (IC 95% 0.87 a 0.99); en el ámbito de la Delegación Sinaloa, $r = + 0.99$ (IC 0.94 a 0.99), y la frecuencia en el ámbito nacional, $r = + 0.99$ (IC 95% 0.95 a 1.0).

■ COMENTARIO Y CONCLUSIONES

La tendencia marcadamente positiva de la decisión médica para resolver un embarazo con la práctica de operación cesárea en los tres ámbitos del IMSS en por lo menos los últimos 15 años adquiere múltiples significados, sin embargo el más preocupante es que de no establecerse verdaderas medidas intervencionistas, puede predecirse que para el año 2000, la frecuencia de cesárea en los diferentes ámbitos será muy posiblemente en el nacional de 39.2%, en el delegacional de 37.4% y en local de 39.4%. La frecuencia elevada de esta práctica quirúrgica observada a nivel local requiere de evaluación estrecha de sus indicaciones, con especial relevancia, a nivel local, ya que ello incluye el

catalogar a la paciente puerpera como quirúrgica y los impactos negativos sobre la estancia hospitalaria, a diferencia de un parto vaginal no complicado que es de aproximadamente ocho horas; esta circunstancia además implica mayor riesgo de infección de la herida quirúrgica y mayor utilización de antibióticos profilácticos entre otras complicaciones.^{13,14} asimismo la operación cesárea no es un procedimiento inocuo para el recién nacido, ya que éste puede estar en riesgo de morir hasta en 2.5 veces más si nace por cesárea al compararse con fetos del mismo peso que se obtienen por vía vaginal; además, no debe de pasarse por alto que con ello se incrementa el distress respiratorio, especialmente si la cesárea se practicó sin la presencia de labor.⁹⁻¹¹ Por otro lado, los resultados encontrados en los diferentes ámbitos indican que muy posiblemente el incremento en la práctica de la operación cesárea sea un fenómeno que se presenta de manera uniforme en todas las unidades médicas del sistema, independientemente del nivel

de atención que se trate; ello debe hacer reflexionar sobre lo realizado en sistemas de atención médica de otras latitudes donde se observaba la misma tendencia que la encontrada en este estudio, en dichos sistemas fueron implementados programas para reducir la alta frecuencia de operación cesárea; dicho programa incluyó una segunda opinión médica especializada de la indicación de cesárea con aplicación de criterios objetivos para las cuatro indicaciones más comunes de cesárea sin repercutir en la morbilidad y mortalidad del recién nacido.¹⁵ Los beneficios de este tipo de programas y medidas podrían ser ensayadas y adoptadas por las unidades médicas del IMSS donde se realiza este tipo de intervención quirúrgica, pero sobretodo, por el personal de salud que toma la decisión y responsabilidad de resolver dar término al embarazo por medio de este procedimiento quirúrgico que no ha demostrado beneficios que superen la vigilancia obstétrica de la evolución natural del parto normal por vía vaginal.

■ REFERENCIAS

1. Narro-Robles RJ, Camus-Gómez GR, Delicour C, Gutiérrez-Perucho E. *tendencia de los embarazos terminados por operación cesárea en el Distrito Federal*. Salud Pública Mex 1984; 26: 381-8.
2. Janowitz B, Covington D, Higgins JE y col. *Cesarean delivery in selected latin american hospitals*. In: Pott M, Janowitz B, Fortney J, eds. *Childbirth in developing countries*. Boston: MTP Press Limited. 1984; 43-55.
3. Pineda-Guerrero E, Franco-Solis M, Ahued-Ahued JR. *Operación cesárea. 25 años de su evolución en el hospital regional "20 de Noviembre"*. ISSSTE. Ginec Obstet Mex 1989; 58: 59-60.
4. Nuva MD, Monzón GE, Galicia FI, Elizondo MJ. *La cesárea en un hospital general. Estudio de 1111 cesáreas*. Ginec Obstet Mex 1992; 60 (suplemento 1): 46 (abstract).
5. Ventura SJ, Martín JA, Mathews TJ, Clarke SC. *Advances report of final natality statistics*. 1994. Monthly vital statistics report; 1996; 44: 71.
6. Nair C. *Trends in cesarean section delivery in Canada*. Health Rep 1991; 3: 203-19.
7. Stafford RS. *Recent trends in cesarean section use in California*. West J Med 1990; 153: 511-4.
8. López-Ortiz E, Magloire-Morisseau P, Garay-Salinas E. *La operación cesárea en el hospital de gineco obst-*

- trición 3a del IMSS. Ginec Obstet Mex* 1983; 51: 315-20.
9. Babadilla JL, Godfrey JA. *Early neonatal mortality and cesarean delivery in Mexico City. Am J Gynecol.* 1991; 164: 22-28.
10. Nielsen TF, Hokegard KH. *The incidence of acute neonatal respiratory disorders in relation to mode of delivery. Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 109-14.
11. Curet LB, Zachman RD, Rao AV, Poole WK, Morrison J, Burkett G. *Effect of mode delivery on incidence of respiratory distress syndrome. Int J Gynaecol Obstet* 1988; 27: 165-70.
12. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, et al. *EPI INFO. Version 6: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers.* Center for Disease Control And Prevention, Atlanta, Georgia; U.S.A., 1994.
13. Rogers RE. *Complication at cesarean section. Obstet Gynecol Clin North Am* 1988; 15: 673-84.
14. Miller JM. *Maternal and morbidity and mortality in cesarean section. Obstet Gynecol. Clin North Am* 1988; 15: 629-38.
15. Myers SA, Gleicher N. *A successful program to lower cesarean section rates. N Engl J Med* 1988; 319: 1511-6.

Sacrocolpopexia con mersilene: Informe de 12 casos en el HGZ #7, Monclova, Coahuila

■ Dr. Rafael Humberto Domínguez Vázquez*, Dr. Carlos Alfredo Albarrán de Regil**.

■ RESUMEN

El propósito de este estudio es describir nuestra experiencia de estar realizando Sacrocolpopexia en pacientes con prolapso de cúpula en el periodo de Marzo de 1991 a Agosto de 1996 y comparar nuestros resultados con los descritos en la literatura nacional e internacional, ya que al menos en nuestro país, los informes y el número de pacientes que se incluyen en este tipo de cirugía son pocos, aún en hospitales de gran concentración. Se atendieron 12 mujeres con edad promedio de 52 años, multiparidad en 83.3% de los casos y todas con el antecedente de histerectomía. En el 58.3% los síntomas producidos por el prolapso se presentaron en los primeros cinco años posteriores a la histerectomía. El síntoma principal que presentaron nuestras pacientes fue la sensación de cuerpo extraño así como el abandono de la actividad sexual en las pacientes que las sostenían antes de la presentación del prolapso. En cinco pacientes (41.6%) además de dicha sintomatología, se acompañó de incontinencia urinaria de esfuerzo, debido a que se demostró en ellos, la debilidad de la pared vaginal anterior por lo que se les realizó Sacrocolpopexia más operación de Burch en el mismo tiempo quirúrgico.

Se utilizó material de Mersilene del No. 5 para fijar la cúpula vaginal al ligamento anterior del sacro, así como un "puente" de refuerzo adicional con el mismo material. No se presentaron complicaciones transoperatorias. El siguiente de nuestras pacientes después de la cirugía ha sido de seis meses hasta seis años y se ha identificado una reanudación de la actividad sexual en las pacientes que las sostenían antes de la presentación del prolapso y por otro lado no se ha presentado un nuevo prolapso en las pacientes de dicho estudio. Nosotros establecemos medidas quirúrgicas preventivas para evitar el prolapso de cúpula en pacientes que son sometidas a histerectomía, ya sea vaginal o abdominal.

(Domínguez V, P H y col.: *Sacrocolpopexia con Mersilene. Informe de 12 casos en el HGZ No. 7 Monclova, Coahuila. Ginec Obst Mex 1999; 67:13*)

■ SUMMARY

The purpose of this study was to describe our experience to be realizing Sacral colpopexia in patients with prolapse of cupola from March 1991 to August 1996 and to compare our results with the written in the National and International literature, cause at least in our country the reports

and the number of patients that are included in this kind of surgery are few, even in hospitals with great concentration. Twelve women were attended with age were average 52 years old, multiparity in 83.3% of these cases and all of them with the story of hysterectomy. In the 58.3% the symptoms produced by the prolapse were presented was sensation of rare body and to give up the sexual activity in the patients that got in before of the prolapse was emerged. In 5 patients (41.6%) also this symptomatology was accompanied by incontinence urinary of stress because of were demonstrated in them the debility of the anterior vaginal wall and for this reason was realized Sacral colpopexy plus operation of Burch at the same surgical time. A mersilene No. 5 material was used in order to set the vaginal cupola to the anterior ligament of the sacral an a "bridge" of the additional reinforce with the same material. Were not emerged transoperator complications. The following of our patients after surgery had been from 6 month to 6 years (depending on the year in which was the surgery) and sexual activity reset in the patients has been identified got it before the prolapse, and by the other side a new prolapse is not presented in the patients of the study. We establishes surgical preventive

* Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de Zona #7, Monclova, Coahuila.
** Médico Interno de Pregrado del Hospital General de Zona #7, Monclova, Coahuila.

rules to avoid the prolapse of cupola in patients that are emergent to hysterectomy, vaginal or abdominal.

(Dominguez V, R H y col.: *Sacrocolpopexy with Mersilene. 12 cases presentation at the HGZ No. 7. Monclova, Coahuila. Ginec Obst Mex. 1999;67:13*)

Programa de trabajo (Material y métodos)

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal. La revisión de los expedientes clínicos comprendió los años 1991-1996. Los criterios de inclusión comprendieron a toda paciente con antecedente de histerectomía y en las que se demostrara con ayuda de los signos, síntomas y la exploración, la presencia de prolapso de cúpula en sus diferentes grados. Las variables que se investigaron en los expedientes fueron: edad, gestaciones, partos, cesáreas, tipo de histerectomía que se llevó a cabo, síntomas, tiempo en que se llevó a cabo, sangrado transoperatorio, complicaciones y existencia o no de relaciones sexuales después de la cirugía así como nueva presentación del problema a seis meses de cirugía.

Técnica quirúrgica

Se utilizó en 10 pacientes anestesia epidural y en dos casos anestesia general.

Se colocó a la paciente en todos los casos en posición de dorso litotomía con las piernas en posición de rana para exponer la vagina.

Posterior a la asepsia y antisepsia y colocación de sonda foley a permanencia, se introdujo

dilatador de Hegar No. 18 a través de vagina el cual se utilizaría durante la cirugía para elevar la cúpula de la vagina.

Primer paso.

Se realiza incisión abdominal vertical sólo en caso de cicatriz media previa (3 casos), transversa en ocho casos y Cherney en un caso por ser paciente obesa y para ampliar el campo quirúrgico.

En todos los casos se usó el separador de Sullivan y un separador maleable en herradura para rechazar asas intestinales y epiploon, exponiéndose mejor el campo operatorio.

Se efectúa disección y rechazamiento de la vejiga a nivel de la cúpula vaginal previamente elevada con el dilatador de Hegar por un ayudante y se procedió a efectuar una jareta con la cinta de Mersilene No. 5 incluyendo todo el espesor de la pared de la cúpula vaginal y ligamentos úterosacros. En dos casos la jareta se efectuó perforante hacia la luz vaginal, la cual reepitelizó después de la cirugía sin problema alguno.

Se efectúa después apertura del peritoneo posterior rechazando el recto, haciéndose incisión a nivel del promontorio efectuándose disección y visualización del ligamento anterior del sacro

identificando previamente los ureteres.

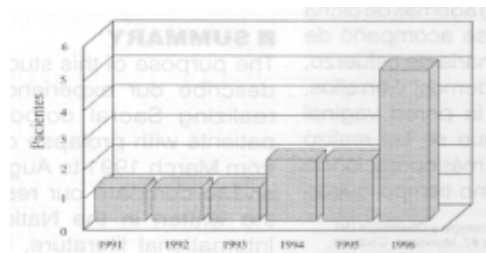
A través del ligamento anterior del sacro se perfora en un espesor de 10mm con la misma cinta Mersilene No. 5, anudándose con el extremo contrario de la proveniente de la cúpula vaginal, lo cual al anudarse produce aproximación directa de la cúpula con el ligamento anterior del sacro, rectificándose el eje longitudinal de la vagina y ocluyéndose el fondo del saco posterior. Estos se refuerzan con puntos separados basados en sutura permanente tanto en cúpula como en ligamento anterior del sacro, realizándose con ayuda de un bajo nudos de laparoscopia para facilitar el acceso y asegurarse de una buena fuerza prensil del nudo.

Segundo paso.

Con cinta de Mersilene se realiza un "puente" de la porción anterior de la cúpula al ligamento anterior del sacro, el cual también se fija con puntos separados con base de sutura permanente en cúpula y ligamento anterior del sacro este último paso como refuerzo para evitar el prolapso. Se peritoniza la cara anterior del sacro y cúpula vaginal.

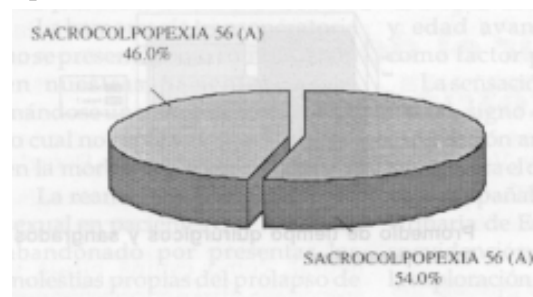
A las pacientes que se les realizó uretropexia retropúbica (Burch)

Fig. 1



Año en que se realizó la corrección del prolapso de cúpula

Figura 2



Promedio de edad en años de pacientes sometidos a corrección de prolapso de cúpula

para corrección de incontinencia urinaria de esfuerzo y cistocèle previo a la sacrocolpopexia. En el mismo tiempo quirúrgico en herida quirúrgica y aponeurosis se aplicó bupivacaina para disminuir el dolor postoperatorio y bloqueo de nervio inguinal.

Los cuidados postoperatorios fueron:

Sonda Foley por 24 horas.

Cefotaxima 1 gramo una hora antes de la cirugía y posteriormente cada ocho horas por tres días

Dipirona 1 gramo/IV/8 horas

Alta hospitalaria en 48 horas

Cita a la consulta de Ginecología en 15 días.

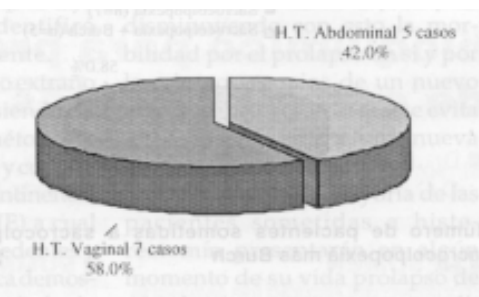
■ RESULTADOS

En los años en que se realizó el estudio (1991-1996) hubo 12 pacientes con prolapso de cúpula vaginal (Fig. 1).

La edad promedio de los pacientes sometidos a sacrocolpopexia fue de 56.14 años y en las que se realizó sacrocolpopexia más Burch la edad promedio fue de 47.8 años, habiendo una diferencia de 8.34 años en promedio (fig. 2).

En cuanto a los antecedentes obstétricos el número de embarazos en promedio fue de 4.75 donde siete (58.3%) pacientes fueron gran multiparas; tres (25%) multiparas y dos (16%) secundíparas (Fig. 3).

Figura 4

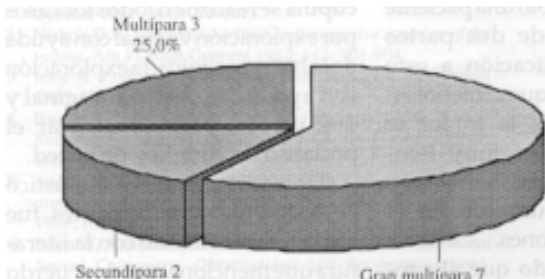


Tipo de histerectomía previo a la presentación del prolapso de cúpula

En todas las pacientes existía el antecedente de histerectomía: en cinco (42%) pacientes la histerectomía fue abdominal y en siete (58%) vaginal (Fig. 4). El tiempo que transcurrió desde la fecha de la histerectomía a la fecha en que se presentaron los primeros síntomas propios del prolapso varió de entre los primeros cinco años en siete (58%) pacientes, de 5-10 años en dos (17%) y en 10 años o más en tres (25%) (Fig. 5).

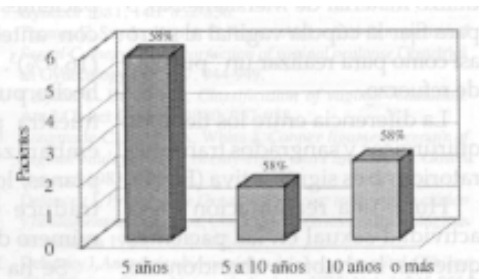
La sensación de cuerpo extraño fue el principal síntoma en 10 (83%) pacientes. Las pacientes que además presentaron incontinencia urinaria de esfuerzo fueron cinco (41.6%).

Figura 3



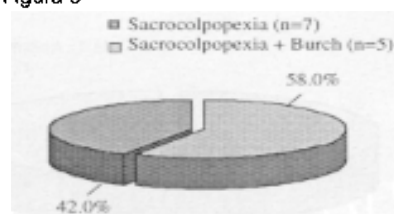
Antecedentes obstétricos paridad

Figura 5



Tiempo transcurrido desde la histerectomía hasta los primeros síntomas propios del prolapso

Figura 6



Número de pacientes sometidas a sacrocólpopexia y sacrocólpopexia más Burch

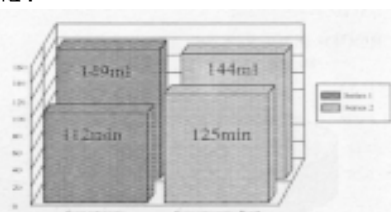
El diagnóstico en todos los casos se hizo basándose en los antecedentes, la sintomatología y en la exploración vaginal donde se demostró en las 12 pacientes prolapso de cúpula, cinco de ellas (42%) acompañadas de prolapso de la pared anterior. Las siete restantes presentaron prolapso de cúpula moderado cuatro (33%) y tres (25%) severo.

A siete (58%) pacientes se les realizó sacrocólpopexia y a cinco (42%) sacrocólpopexia más operación de Burch (Fig. 6). El tiempo quirúrgico promedio durante la sacrocólpopexia fue de 112 minutos (90-145min) con un sangrado transoperatorio promedio de 149ml (100-200ml); el tiempo quirúrgico promedio de la Sacrocólpopexia más operación de Burch fue de 125 minutos (110-120min) con un sangrado transoperatorio promedio de 144ml (90-250ml). En todas se utilizó material de Mersilene No. 5 para fijar la cúpula vaginal al sacro así como para realizar un "puente" de refuerzo.

La diferencia entre los tiempos quirúrgicos y sangrados transoperatorios no es significativa (Fig. 7).

Hubo una reanudación de la actividad sexual en las pacientes quienes la habían abandonado ocho (66%) por la presentación del prolapso.

Figura 7



Promedio de tiempo quirúrgicos y sangrados transoperatorios

COMENTARIO

El prolapso de cúpula vaginal ha sido motivo de múltiples informes en la literatura mundial. En ellos surge como denominador común el antecedente de histerectomía, sea vaginal o abdominal¹⁻⁴.

Se ha descrito que la multiparidad, edad avanzada así como el antecedente de histerectomía, ya mencionados, son factores significativos en la génesis del prolapso de cúpula vaginal. En la presente casuística, al igual que en otros estudios^{5,6} los hallazgos revelan una población mayor arriba de 45 años (83.3%) a diferencia de la población menor de 45 años (16.3%) lo que confirma parcialmente dichas aseveraciones.

Otro de los factores predisponentes lo constituyen la gran multiparidad (>5 partos) que se presentó en siete pacientes (58.3%), multiparidad (>3 partos) en tres pacientes (25%) y sólo una paciente con antecedente de dos partos (16.6%)³. La explicación a este hecho, pudiera ser que al menos en nuestra población, la mujer se embaraza a edades muy tempranas, lo que necesariamente se traduce en un aumento en el número de gestaciones.

Se ha establecido que el prolapso de cúpula tiene mayor frecuencia en mujeres con ante-

cedentes de histerectomía^{7,9} hecho confirmado en presente estudio, ya que en las 12 pacientes (100%) existía la historia de histerectomía, sea abdominal o vaginal.

La sensación de cuerpo extraño sigue siendo el signo cardinal de la presencia de prolapso de cúpula^{3,8}. Los resultados concuerdan con tal aseveración, ya que 10 pacientes (83.3%) lo presentaron como principal y/o único síntoma. En general, la incontinencia urinaria de esfuerzo suele presentarse cuando el prolapso de cúpula es subtotal anterior^{2,3,10} es decir, con prolapso también de la pared vaginal anterior lo cual se presentó en cinco pacientes (41.6%) en los que además se realizó operación de Burch en el mismo acto quirúrgico.

En el presente estudio, como en la mayoría de los informes^{4,11,12} el diagnóstico de prolapso de cúpula se realizó en todos los casos por exploración vaginal con ayuda de la historia clínica, la exploración con ayuda de un espejo vaginal y dos valvas, para evidenciar el prolapso de cúpula y de pared.

De esta manera, el diagnóstico en todas nuestras pacientes fue clínico, concordando con la literatura que menciona que de acuerdo al grado del prolapso serán los signos y síntomas que la paciente

nos refiera y que corroboramos a la exploración física^{3,6,9}

La hemorragia transoperatoria no se presentó como complicación en nuestras pacientes, informándose un mínimo de sangrado, lo cual no representa un aumento en la morbilidad y mortalidad^{5,7}.

La reanudación de la actividad sexual en pacientes que la habían abandonado por presentar las molestias propias del prolapso de cúpula (8 pacientes), concordando con lo descrito en los diferentes informes^{2,3,5} señala una ventaja adicional para la paciente ya que esto representa un problema que incluye directamente en el orden familiar.

En el seguimiento que le hemos dado a nuestra paciente (>4 meses hasta cinco años dependiendo del año en que se realizó la sacrocolpopexia) ninguna de ellas ha presentado un nuevo prolapso de cúpula, lo que habla hasta el momento de la efectividad de la terapéutica establecida, concordando con los estudios informados^{7,9,11}.

■ CONCLUSIONES

Se estudiaron 12 pacientes en seis años con prolapso de cúpula en nuestro hospital. Todas con

el antecedente de histerectomía. El antecedente de multiparidad y edad avanzada se identificó como factor predisponente.

La sensación de cuerpo extraño fue el signo cardinal siendo la exploración armada el método de ayuda para el diagnóstico y cuando se acompañaba de Incontinencia Urinaria de Esfuerzo (IUE) a cual se evidenció por los antecedentes y la exploración ginecológica demostrándose hipermovilidad de la unión uretrovesical con la prueba del hisopo con rotación de más de 30 grados con el esfuerzo; además se realizó a las pacientes que presentaban datos de IUE urodinamia de un solo canal para corroborar el diagnóstico.

Se corroboró el hecho de la fijación de la cúpula vaginal al ligamento anterior del sacro para corregir el prolapso de cúpula vaginal en sus diferentes grados y así evitar un nuevo prolapso a futuro.

La técnica con que nosotros realizamos sacrocolpopexia en todas nuestras pacientes aquí presentadas, ha mostrado ventajas en cuanto a un sangrado transoperatorio mínimo, así como tiempo quirúrgico reducido, y lo más importante, nos ofrece la

seguridad de que no volverá a presentarse un nuevo prolapso, disminuyendo con esto la morbilidad por el prolapso en si y por los riesgos propios de un nuevo acto quirúrgico con lo que se evita volver a exponer a una nueva cirugía a la paciente.

Debido a que la mayoría de las pacientes sometidas a histerectomía presentarán en algún momento de su vida prolapso de cúpula, nosotros estamos realizando en todas las pacientes sometidas a histerectomía la realización de culdoplastia con la técnica de McCall (cuando la histerectomía es vaginal) y McCall modificada (cuando la histerectomía es abdominal). De esta manera estamos evitando la presentación de un prolapso de cúpula a futuro y con esta protegemos a la paciente para no exponerse a una nueva cirugía.

En nuestro hospital, apenas estamos en vías de realizar reparación de cúpula por vía vaginal, lo que nos permitirá incluir en este tipo de cirugías a algunas pacientes que son excluidas al abordaje abdominal ya que esta última representa mayor riesgo quirúrgico.

■ REFERENCIAS

1. Stephen H. Cruikshank, *Sacrospinous fixation-Should this be performed at the time of vaginal hysterectomy?* Am J Obstet Gynecol 1991; 164:1072-1075.
2. Nichols D.H., *Sacrospinous fixation for massive eversion of the vagina.* Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 901-904.
3. Jesse A., *Prolapse of the vaginal vault.* Am J Obstet Gynecol 1976; 125: 768-776.
4. Brooks Ranney, *Enterocoele, vaginal prolapse, pelvic hernia: Recognition and treatment.* Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 53-61.
5. Angulo A., *Retropertitoneal Sacrocolpopexy por correction of prolapse of Vaginal Vault Surgery.* Gynecology and Obstetrics 1989; 169: 319-323.
6. Allen W., Addison M., Timmons C., Lewis L., *Failes Abdominal Sacral Colpopexy: Observations and Recommendations.* Obstetrics and Gynecology 1989; 74: 480-482.
7. Simmonds R., Williams T., Raymonde L., Weeb M., *Posthysterectomy enterocoele and vaginal vault prolapse.* Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 852-856.
8. Thomas E., Snyder Kermil E., Krantz, *Abdominal-Retropertitoneal Sacral Colpopexy for the correction of vaginal prolapse.* Obstetrics and Gynecology 1991; 77: 944-949.
9. Clayton T., Beechman, *Classification of vaginal relaxation.* Am J Obstet Gynecol 1980; 957-958.
10. Langmade C., Joseph A., White J., *Cooper ligamente repair of vaginal vault prolapse twenty-eight years later.* Am J Obstet Gynecol 1983; 131:142.
11. Delancey J., *Prolapso de Organos Pelvicos: tratamiento clínico y fundamentos científicos.* Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de América 1983; Vol 4: 843-844.
12. Delancey J., *Anatomía y biomecánica del prolapso genital.* Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de América 1993; Vol. 4: 845-855.

Utilidad clínica del cuádruple marcador bioquímico para predecir el desarrollo de complicaciones obstétricas

■ Dr. Javier Eduardo Aranda Gallegos*, Dr. Jesús Barrón Vallejo*†, Dra. Luz Graciela de la Luna Pérez*, Q.C.B. Clara Corona de Lau†, Dr. Alberto Kaby Ambe*.

■ RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación de un tamiz bioquímico alterado en el segundo trimestre con el desarrollo subsecuente de complicaciones durante el embarazo en mujeres con fetos cromosómicamente normales. Se realizó un estudio prospectivo con 123 mujeres embarazadas. Fue efectuada la medición de alfafetoproteína, estríol no conjugado, subunidad alfa de hCG y hCG total. Los marcadores bioquímicos se midieron como promedio y desviación standard y múltiplos de la mediana. Seis pacientes (4.8%) tuvieron resultados positivos. La frecuencia de complicaciones obstétricas en este grupo fue de 33.3%, mientras que en el grupo con resultados negativos fue de 11.1%. Se concluye que los resultados positivos del cuádruple marcador bioquímico se asocian con complicaciones obstétricas. Sin embargo, su utilidad clínica necesita la realización de más investigaciones para incrementar la casuística.

(Aranda G, J. E. y col.: Utilidad clínica del cuádruple marcador bioquímico para predecir el desarrollo de complicaciones obstétricas. Ginec Obst Mex 1999;67:18)

■ SUMMARY

The objective was to evaluate the association of an abnormal second trimester prenatal biochemical screening with the subsequent development of pregnancy complications in women carrying chromosomally normal fetuses. A prospective study of 123 pregnant patients was performed. Specimens were assayed for alpha-fetoprotein, unconjugated estríol, free α hCG, and total hCG. The study included the evaluation of the mean and standard deviation as well as multiple of the median. Six women (4.6%) had positive results. The frequency of pregnancy complications in this group was 33.3%, while in the group with negative screening was 11.1%. As conclusion, positive four marker screening is associated with a adverse pregnancy evolution. However the usefulness of four marker screening for to predict pregnancy complications needs more investigations.

(Aranda G, J. E. y col.: Clinical usefulness of four marker serum screening for the prediction of pregnancy complications. Ginec Obst Mex 1999;67:18)

Los niveles de alfafetoproteína (AFP) en el suero materno se encuentran elevados en casos de defectos abiertos del tubo

neural, como espina bífida y anencefalia, y bajos en pacientes que cursan con embarazos con trisomías autosómicas. En las pruebas de tamiz para la identificación de fetos con síndrome de Down, la adición de otros marcadores bioquímicos (gonadotropina coriónica humana (hCG) intacta, estríol no conjugado (uE_3) o fracción beta de hCG ha mejorado la eficacia de detección de un nivel de 10 a 25% con un marcador único a 50-80% con marcadores múltiples¹. Concentraciones bajas de AFP y de E_3 junto con niveles elevados de hCG, se asocian con un riesgo elevado de síndrome de Down²⁻⁴.

Por otro lado, estos marcadores también se han utilizado para valorar el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas y se ha establecido que niveles elevados de AFP se asocian con pérdidas perinatales, bajo peso al nacimiento, malformaciones congénitas y diversas complicaciones del embarazo. Asimismo, se han encontrado concentraciones elevadas de hCG en pacientes con retraso en el crecimiento intrauterino, parto pretérmino e hipertensión materna⁵⁻⁷ y mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo cuando se detectan niveles muy bajos de E_3 en el segundo trimestre^{8,9}.

En un estudio de casos y controles, Pergament y colabo-

* Clínica de Infertilidad-Endoscopia y Embarazo de Alto Riesgo.

† Laboratorio de Análisis Clínicos Biomédica de Referencias, México, D.F.

radores encontraron que después de una prueba falsa positiva para síndrome de Down, basada en marcadores múltiples (niveles de AFP, hCG y E_3), 33% de las mujeres menores de 35 años, con un embarazo único y sin antecedentes de importancia, presentaban alguna complicación obstétrica (muerte fetal, parto pretérmino, preeclampsia o recién nacidos pequeños para la edad gestacional)¹⁰.

La relación entre los marcadores séricos en el segundo trimestre y las complicaciones obstétricas se puede explicar por diversos mecanismos que incluyen inserciones anómalas del cordón¹¹, isquemia fetoplacentaria¹² o patología de la placenta detectable al momento del nacimiento¹³.

Existe experiencia previa con el uso de cuádruple marcador para la detección de enfermedades congénitas, específicamente síndrome de Down. En ese informe previo se realizaron mediciones de AFP, uE_3 , hCG total y fracción beta de hCG¹⁴.

La subunidad alfa de la gonadotropina coriónica puede ser medida específicamente por quimioluminiscencia al ser separada por técnicas paramagnéticas de la molécula intacta. En el presente trabajo se hace la innovación de implementar la determinación de fracción alfa de hCG en lugar de la beta para evaluar la capacidad diagnóstica del cuádruple marcador bioquímico y además se aplica en la posible predicción de complicaciones obstétricas¹⁴.

El objetivo del presente estudio es determinar la utilidad del cuádruple marcador bioquímico con medición de fracción alfa de hCG para valorar el riesgo de complicaciones obsté-

tricas en una población de mujeres sanas atendidas en la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron los casos de 123 pacientes obstétricas, a las que se les efectuó la determinación sérica de los siguientes marcadores bioquímicos: alfafetoproteína (AFP), estradiol no conjugado (uE_3), hormona gonadotropina coriónica humana total (T-hCG), y subunidad alfa de la hormona gonadotropina coriónica humana (F α hCG).

El estudio se indicó siempre al inicio del segundo trimestre del embarazo. Para fines del análisis final se registraron los siguientes datos demográficos: fecha de nacimiento, fecha de última regla, fecha probable de parto, peso materno, existencia de diabetes, raza (negra o no negra) y edad gestacional por valoración clínica y ultrasonográfica al momento de tomar la muestra.

Todas las muestras sanguíneas se evaluaron en el laboratorio de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota; la metodología de los exámenes hormonales fue la siguiente:

Para la determinación de estradiol libre se usó la técnica de radioinmunoensayo (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas), variación intra e interensayo <7.3% y <9.0%, respectivamente. La gonadotropina coriónica total fue medida por quimioluminiscencia directa (Chiron Diagnostics). En la evaluación de la subunidad alfa de gonadotropina coriónica humana se empleó la técnica de quimioluminiscencia competitiva, variación intra e interensayo <10.1% y <12.8%, respectivamente. La medición de alfafetoproteína fue

realizada mediante radioinmunoensayo (Sanofi Diagnostics Pasteur, Inc. Chaska, Minnesota), variación intra e interensayo <8.0% y <10.8%, respectivamente.

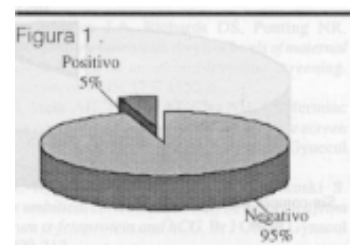
Se determinó la evolución obstétrica y el resultado del embarazo en cada una de las pacientes estudiadas.

Para los fines del análisis, las pacientes fueron divididas en dos grupos: grupo 1 (marcadores bioquímicos negativos) y grupo 2 (marcadores bioquímicos positivos).

Para el análisis estadístico se creó una base de datos en un programa comercial para computadora D-Base Borland® versión 5.0 para Windows®. Los resultados se expresan como promedio $\pm$ desviación estándar. Fueron utilizadas pruebas de estadística descriptiva y X^2 . Un valor de $P \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Hubo seis pacientes con resultados positivos (4.8% del total). La edad promedio del grupo total de pacientes fue de 27.8 ± 4.3 años (rango, 18.0-39.0 años). No hubo diferencia significativa en la edad de las pacientes con prueba positiva o negativa. La proporción de pacientes con resultados posi-



Resultados del cuádruple marcador bioquímico

Tabla 1

Resultados de los exámenes bioquímicos

Unidades de medición	AFP	Estriol no conjugado	hCG total	Subunidad alfa de hCG
Si	30.7 ± 12.5 (UI/mL)	0.81 ± 0.4 (ng/mL)	38541 ± 26462 (mUI/mL)	206.4 ± 107.2 (ng/mL)
MoM	1.01 ± 0.5	0.99 ± 0.4	1.06 ± 0.7	1.03 ± 0.5

tivos y negativos puede observarse en la figura 1.

La edad gestacional promedio en la cual se efectuó la prueba fue de 16.4 ± 0.7 semanas (rango, 15.0-19.5 semanas). Tampoco se encontró diferencia significativa en la edad gestacional en la que fue tomada la muestra cuando se compararon pacientes con resultados positivos y negativos. No hubo gestantes de raza negra ni diabéticas en el grupo estudiado. El peso promedio de las pacientes fue de 59.1 ± 8.0 kg.

Los resultados de las determinaciones de los marcadores bioquímicos se expresan en unidades del sistema métrico decimal y también como múltiplos de la mediana (MoM) en la semana gestacional específica como suele

hacerse en la literatura internacional. En la tabla I se observan los resultados de los marcadores bioquímicos del grupo total.

La frecuencia de complicaciones obstétricas en el grupo con resultado negativo fue de 11.1%, mientras que en el grupo con resultado positivo fue de 33.3%. Hubo diferencia significativa en la frecuencia de complicaciones entre ambos grupos ($\chi^2_1 = 5.11$, $P < 0.025$). La frecuencia de complicaciones encontradas en cada uno de los grupos pueden observarse en las figuras 2 y 3. Algunas pacientes del grupo 1 tuvieron más de una complicación obstétrica.

Dentro del grupo con resultado positivo, hubo una paciente que tuvo elevada el alfafetoproteína; en este caso fue realizado ultra-

sonido en busca de defectos del tubo neural, el cual fue negativo. Otra paciente tuvo resultado positivo para síndrome de Down; a esta paciente se le efectuó amniocentesis para practicar cariotipo, mismo que resultó normal. Ambas pacientes con resultado positivo desarrollaron preeclampsia leve.

COMENTARIO

Se presentan los resultados de un grupo de pacientes gestantes a las cuales se les realizó evaluación bioquímica con cuatro marcadores en el segundo trimestre del embarazo. Este tipo de estudio ha sido realizado previamente en la detección de enfermedades congénitas, agregando la medición de subunidad beta de hCG¹⁴.

En cuanto al triple marcador, es necesario recordar que uno de sus elementos tiene dos componentes. La hCG posee dos subunidades: alfa y beta; una proporción de las mismas existe siempre en forma libre. Es obvio que la medición de hCG total no mide las fracciones libres de la misma hormona que requiere técnicas especiales para su evaluación.

Figura 2

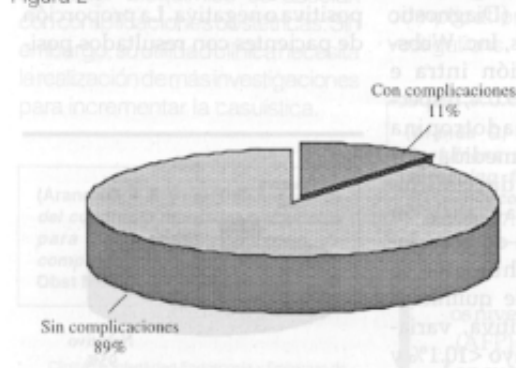
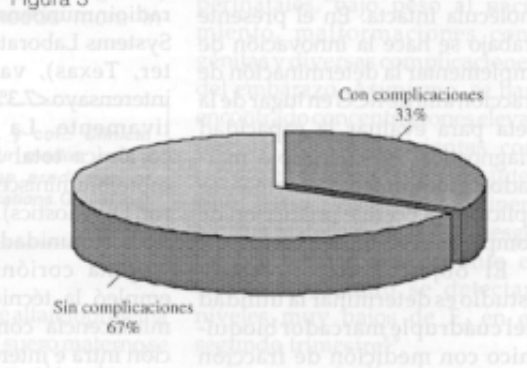
**Complicaciones obstétricas en el grupo 1.**

Figura 3

**Complicaciones obstétricas en el grupo 2**

A medida que se ha expandido el uso de marcadores bioquímicos para la detección de trastornos cromosómicos y/o defectos del tubo neural, se ha observado que los resultados falsos positivos (esto es marcadores positivos no corroborados por amniocentesis o ultrasonido) se asocian con un resultado obstétrico desfavorable¹⁰.

Pergament y colaboradores concluyen que una de cada tres mujeres con un resultado falso positivo para trisomía 21 pudiera experimentar alguna complicación durante el embarazo (parto prematuro, preeclampsia, recién nacidos pequeños para la edad gestacional y óbito fetal)¹⁰.

En la presente investigación, dos de las pacientes con marcadores positivos desarrollaron preeclampsia en el tercer trimestre del embarazo. Una de ellas presentó elevación de los niveles séricos de AFP. Esta correlación entre valores aumentados de AFP y complicaciones obstétricas ha sido relacionada previamente con la posibilidad de desarrollar patología placentaria y parto prematuro^{8,13}.

Con respecto a la patología placentaria observada en pacientes con elevación inexplicable del AFP, los hallazgos histológicos más frecuentes han sido la existencia de infartos placentarios, cambios isquémicos, villitis crónica, y trombosis intervillosa. En cuanto al mecanismo fisiopatológico del incremento de AFP, es probable que estas pacientes presenten rupturas sutiles de la "barrera placentaria" desde el segundo trimestre del embarazo que conducen al paso de altas cantidades de la proteína al torrente circulatorio materno¹³.

Al comentar algunos casos específicos, es necesario mencionar que una de las pacientes del grupo con marcadores negativos tuvo un producto con muerte neonatal temprana causada por una septicemia por *Listeria monocytogenes*, evento que no está relacionado aparentemente con la evaluación del cuádruple marcador, no obstante, no fue excluida del análisis para no presentar sesgos en el análisis estadístico.

El diseño del estudio y el número de pacientes analizadas no permite evaluar individualmente el papel que juega cada uno de los marcadores bioquímicos analizados en la predicción de las complicaciones obstétricas; sin embargo, en forma similar a lo que está informado en la literatura, en este estudio se encuentra que el riesgo de complicaciones durante el embarazo es más alto (11.1 versus 33.3%) ante un resultado positivo en el segundo trimestre, una vez que se han descartado defectos del tubo neural o trastornos congénitos; en estos casos, la vigilancia estrecha es imperativa para detectar y tratar con prontitud dichas complicaciones.

En el presente trabajo se presenta una experiencia preliminar con el uso del cuádruple marcador bioquímico para la predicción de complicaciones obstétricas. En el futuro se continuará acumulando casuística para comprobar la capacidad diagnóstica de la prueba y dar solidez estadística a los resultados.

■ REFERENCIAS

- Macri JN, Anderson RW, Krantz DA, Larsen JW, Buchanan PD. Prenatal maternal dried blood screening with α -fetoprotein and free β -human chorionic gonadotropin for open neural tube defect and Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 566-72.
- Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: A screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984; 1: 926-9.
- Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987; 7: 623-30.
- Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 330-3.
- Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM. Elevated second-trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 217-22.
- Asbour AMN, Lieberman ES, Wilkins-Haug LE, Repke JT. The value of elevated second trimester β -human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 438-42.
- Muller F, Savey L, LeFiblec B, Bussiès L, Ndayizamba G, Colau JC, Giraudet P. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 37-40.
- Santolaya-Forgas J, Jessup J, Burd LI, Pias GS, Burton BK. Pregnancy outcome in women with low midtrimester maternal serum unconjugated estriol. *J Reprod Med* 1996; 41: 87-90.
- Schleifer RA, Bradley LA, Richards DS, Ponting NR. Pregnancy outcome for women with very low levels of maternal serum unconjugated estriol on second-trimester screening. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1152-6.
- Pergament E, Stein AK, Fiddler M, Cho NH, Kupferminc MJ. Adverse pregnancy outcome after a false-positive screen for Down syndrome using multiple markers. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 255-8.
- Heinonen S, Ryyäninen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Velamentous umbilical cord insertion may be suspected from maternal serum α -fetoprotein and hCG. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 209-213.
- Spong CY, Ghidini A, Walker CN, Ossandon M, Pezzullo JC. Elevated maternal serum midtrimester α -fetoprotein

- levels are associated with fetoplacental ischemia. Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1085-7.
13. Morsink LP, DeWolf BTHM, Koman LH, Beekhuis JR, Van der-Hall TPJ, Mantingh A. *The relation between serum markers in the second trimester and placental pathology. A study on extremely small for gestational age fetuses. Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 779-783.
14. Wald NJ, Denham JW, Smith D, Klee GG. *Four-marker serum screening for Down's syndrome. Prenat Diagn* 1994; 14: 707-716.

Presencia de fibronectina fetal en secreción cérvico-vaginal como predictor de parto pretérmino

■ Dr. Angel García Alonso L*, Dr. José A. Ayala Méndez*, Dr. Juan C. Izquierdo Puente**, Dr. Guillermo Jiménez Solís*, Dr. Manuel Sánchez Martínez*.

■ RESUMEN

El objetivo del presente artículo es el de correlacionar un nuevo método bioquímico denominado Fibronectina Fetal (FNf) cuantificada en secreción Cérvicovaginal (SCV) de mujeres embarazadas con la presencia o no de parto pretérmino. En esta investigación fueron estudiadas pacientes con embarazos iguales o mayores de 24 semanas de gestación y hasta la semana 37. Las pacientes se encontraban libres de síntomas y sin factores de riesgo para parto pretérmino. La muestra SCV se tomó con un equipo específicamente diseñado para este estudio (DEZA BIOMEDICAL SPECIMEN COLLECTION KIT) el laboratorio lo procesó por inmunoensayo. El resultado fue considerado positivo cuando la FNf fue igual o mayor de 0.5 Microg/dl. Hubo 263 pacientes agrupadas para este estudio; 232 tuvieron la FNf negativa (89%) y 31 (12%) fueron positivas. Las semanas de gestación al nacimiento fueron de 38.6 para las negativas y 34.4 para el grupo de FNf positivas ($p < 0.0001$). Sólo 5 neonatos del grupo negativo nacieron antes de la semana 37 (2.2%) mientras que del grupo con FNf positiva esta eventualidad se presentó en 22 neonatos (71%)

($p < 0.0001$). El peso promedio de los neonatos para el grupo negativo fue de 3152 g y de 2.410 g para el grupo positivo ($p < 0.0001$). La morbilidad neonatal y el síndrome de distress respiratorio fue más frecuente y más severo en el grupo FNf positivo comparada con el grupo negativo con una p significativa. De la misma manera el Apgar igual o menor de 7 al minuto y a los 5 minutos fue más frecuente en el grupo de FNf positiva ($p < 0.0001$), hubo una muerte neonatal en el grupo de FNf negativa (0.43%) y 5 en el grupo positivo (16.2%) para darnos una $p = 0.0001$. La sensibilidad y el valor predictivo positivo de la FNf positiva para predecir parto pretérmino fue de 81.4 y 70 respectivamente. La especificidad y el valor predictivo negativo de la FNf negativa fue de 96.1 y 97.8. Finalmente el RR cuando la FNf fue positiva en secreción cervicovaginal para parto pretérmino fue de 32.9. La presencia de FNf en secreción cérvico-vaginal antes de la semana 37 de gestación parece ser un buen indicador de parto pretérmino ya que el resultado positivo se correlacionó con menos semanas de gestación y menor peso al nacimiento, así como con mayor morbilidad y mortalidad perinatal. Los hallazgos del presente artículo brindan al obstetra la posibilidad de hacer un diagnóstico oportuno, un tratamiento adecuado y proba-

blemente mejorar el resultado perinatal.

(García, A D y col: Presencia de fibronectina fetal en secreción cervico-vaginal como predictor de parto pretérmino Ginec Obst Mex 1999; 67:23)

■ SUMMARY

The objective of this article is to correlate a new biochemical method called fetal fibronectin (fFN) found in cervico-vaginal secretions (CVS) in pregnant woman with the presence or not of preterm labor. In this paper the patients studied had pregnancies of 24 up to 37 weeks of pregnancy. They were free of symptoms and without risk factors for preterm labor. The cervico-vaginal specimen was taken with special equipment designed for this purpose (Adeza Biomedical Collection Kit). The laboratory processed this for immunoassay. A positive fFN was considered above 0.05 micrograms/dl. There were 263 patients enrolled for this study. Of these 232 had fFN negative (89%) and 31 were positive (12%). The weeks of gestation at birth were 38.6 for the negative group and 34.4 for the positive group ($p < 0.0001$). Only 5 neonates from the negative group were born before 37 weeks of

* Médicos Adscritos al Departamento de Medicina Perinatal, H.G.O. 4 "Luis Castelazo Ayala"
** Jefe de Departamento de Medicina Perinatal H.G.O. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

gestation (2.2%) and in the positive fFN group this occurred in 22 cases (71%) ($p < 0.0001$). The average weight at birth for the negative fibronectin group was 3152 g. for the positive group ($p < 0.0001$). The neonatal morbidity was more frequent and respiratory distress syndrome was more severe in the positive fibronectin group in comparison with the negative fFN with a significant p . The same tendency was observed with the Apgar score < 7 at 1 and 5 minutes (more frequent in the positive group) ($p < 0.0001$). There was one neonatal death in the negative group (0.43%) and 5 in the positive group (16%) ($p = 0.0001$). The sensitivity and positive predictive value of positive fFN for the prediction of preterm labor was 81.4 and 71 respectively and the specificity and negative predictive value for negative fFN was 96.1 and 97.8. Finally the RR for prematurity when the fFN was positive on SCV was 32.9. The presence of fFN in cervical-vaginal secretion between 24 and 37 weeks of gestation seems to be a good indicator of preterm labor. In this study positive results correlate with less weeks of pregnancy and less weight at birth. Also with higher with more morbidity and mortality. These findings give the obstetrician a better chance of an opportune diagnosis with adequate treatment and improve perinatal results.

(García A. D y col: *Presence of fetal fibronectin in cervicovaginal secretion as a predictor of preterm delivery*. Ginec Obst Mex 1999; 67:23)

El neonato pretérmino continúa siendo la causa principal no sólo de muerte

perinatal sino también de morbilidad a corto y a largo plazo. Los logros hasta ahora obtenidos se deben a la creación de las terapias intensivas neonatales con los costos elevados que esto implica. Sin embargo poco se ha hecho para prevenir el nacimiento pretérmino, de aquí que cuando estos casos arriban a los hospitales las modificaciones cervicales son tan avanzadas o bien ya ocurrió la ruptura de las membranas corioamnióticas que es poco lo que se les puede ofrecer.

Se ha tratado de predecir el parto pretérmino a través de la identificación de múltiples factores de riesgo, con buenos resultados para algunos autores¹, pero estos mismos factores analizados en otra población no dieron los mismos resultados, informando una sensibilidad menor de 50%^{2,3}. Las modificaciones cervicales analizadas en un grupo de 352 pacientes entre la semana 22 y 36 de gestación para predecir parto pretérmino, mostró que sólo la dilatación cervical igual o mayor de 2 cm. era de utilidad con una sensibilidad de 60%, pero las otras variables analizadas (borramiento, consistencia, etc.) tuvieron un valor predictivo bajo⁴. Ese mismo artículo mostró que la percepción de contracciones uterinas por parto de la paciente como un síntoma de alarma para parto pretérmino, también mostró un bajo valor predictivo. Esta misma variable analizada en forma aislada como predictor de parto pretérmino mostró una sensibilidad de 64%⁷.

Algunos autores han observado que la presencia de hemorragia vaginal (decidual) que se presenta durante el embarazo y en forma repetida, se correlaciona con parto pretérmino^{5,6}, pero a este

signo hasta ahora no se le ha dado la importancia debida.

Desde el punto de vista del laboratorio se ha estudiado la actividad de la colagenasa en suero y la de la elastasa granulocítica ambas parecen ser promisorias pero se necesita mayor experiencia clínica⁸.

Recientemente Matsuura¹² ha identificado a una glicoproteína de alto peso molecular en el plasma y en la matriz extracelular, pero también ha sido identificado en extractos de placenta, líquido amniótico y en la decidua basal,¹¹ llamada fibronectina fetal (FNf), la cual contiene un epítipo denominado dominio fetal y que es reconocido por los anticuerpos monoclonales FDC, del segmento III CS de la molécula de Fibronectina. La utilidad clínica de dicha sustancia queda demostrada en el artículo del Dr. Lockwood⁹ en donde describe la curva de eliminación en la en embarazos normales, pudiendo ser cuantificada en la secreción cérvico-vaginal.

Dada la presencia de FNf en líquido amniótico los primeros artículos estuvieron encaminados al diagnóstico de ruptura prematura de membranas corioamnióticas y mostró una buena sensibilidad^{10,11}, pero en estos mismos artículos se observó la presencia de FNf en secreción cervicovaginal en pacientes con membranas íntegras que posteriormente tuvieron parto pretérmino, quedando la posibilidad de que esta sustancia pudiera ser un predictor de parto pretérmino. El primer artículo que describe la correlación entre parto pretérmino y la FNf mostró una sensibilidad de 88%⁹. Posterior a este artículo aparecieron otros en los que se ratifica la misma correlación^{13,14,15}.

Con las bases bibliográficas anteriormente mencionadas, se elaboró el presente trabajo el cual tuvo como objetivo correlacionar la presencia de FNf con nacimientos pretérmino, cuando esta sustancia es secretada y cuantificada en la secreción cérvico-vaginal en mujeres embarazadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, observacional, ciego, prospectivo y comparativo en el Departamento de Medicina Perinatal de Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del I.M.S.S en un periodo comprendido de junio de 1994 a julio de 1995. Se tomaron como criterios de inclusión para el estudio los siguientes:

- Mujeres con embarazo único igual o mayor a 24 semanas de gestación.
- Fecha de última menstruación conocida.
- Edad gestacional por ultrasonido acorde con la amenorrea.

Criterios de no inclusión:

- Síntomas de parto pretérmino antes de las 24 semanas de gestación.
- Pacientes con cerclaje antes de las 24 semanas de gestación.
- Ruptura de membranas corioamnióticas antes de la semana 24.
- Embarazo gemelar.

Se excluyeron del trabajo a todas las pacientes que no cumplieron con la metodología del estudio (sangrado vaginal activo al momento de tomar la muestra y pacientes que ameritaron cerclaje).

A todas las pacientes se les tomó una muestra cada cuatro semanas de secreción cérvico-vaginal a partir de la semana 24 de gestación hasta la semana 37. La muestra se obtuvo previa colocación de un espejo vaginal estéril se utilizó "the adeza biomedical specimen collection kit" el cual tiene un hisopo de decrón estéril y un tubo contenedor con sustancia Buffer para extracción. El hisopo se colocó en el fondo del saco posterior hasta que este halla quedado completamente saturado de la secreción cérvico-vaginal; posteriormente el hisopo se colocó en el tubo colector y fue transportado al laboratorio donde fue almacenado a una temperatura entre 2 y 8 grados centígrados para la cuantificación de la FNf por inmunoensayo en un periodo no mayor de 72 horas. La muestra de FNf positiva fue definida cuando era igual o mayor de 0.05 mcg/dl en la secreción cérvico-vaginal. Los resultados no estuvieron disponibles para el obstetra encargado del caso y de la misma manera el personal de laboratorio que realizó el inmu-

noensayo nunca supo del resultado perinatal.

La valoración del recién nacido se llevó a cabo por el servicio de neonatología del hospital en donde se consideró como neonato prematuro cuando éste tenía menos de 37 semanas de gestación. Se registraron las complicaciones que presentaron los neonatos como consecuencia de la prematuridad.

Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la presencia de fibronectina fetal en las pacientes que tuvieron un nacimiento a término y pretérmino. Se utilizó el análisis de regresión logística multivariada para evaluar la correlación entre la eliminación de FNf y el nacimiento pretérmino. La Chi cuadrada con corrección continua o la prueba de Kruskal-Wallis se utilizó para las variables controlables. Se consideró una P menor de 0.05 como significativa.

RESULTADOS

Durante este periodo fueron estudiadas 263 pacientes de las

Tabla I

CORRELACIÓN DE LA FIBRONECTINA FETAL EN SECRECIÓN CÉRVICO-VAGINAL, CON SEMANAS DE GESTACIÓN Y PESO AL NACIMIENTO.

Variable	Positiva 31(12%) 34.4 ± 4.1 (26.6 - 40.4)	Negativa 232(89%) 38.6 ± 1.1 (32.1 - 42)	Valor de p*
Semanas de Gestación (Rango)			p<0.0001
Nacimientos antes de la semana 37	22 (71%)	5 (2.2%)	p<0.0001
Nacimientos antes de la semana 32	8 (28.5%)	0	p<0.0001
Peso al nacimiento (Rango)	2410 ± 857 g. (528 - 2800 g)	3152 ± 832 g (1350 - 4300 g)	p<0.001

*Prueba de Kruskal-Wallis

Tabla II

CORREALCIÓN ENTRE LA FIBRONECTINA FETAL EN SECRECIÓN CÉRVICO-VAGINAL Y EL RESULTADO NEONATAL.

Variabla	Positiva	Negativa	Valor de p*
Morbilidad	11 (35.5%)	11 (4.7%)	$p < 0.0001$
SDR**	6 (19.3%)	4 (1.72%)	$p = 0.0002$
Apgar <7-1*	12 (38.7%)	10 (4.31%)	$p < 0.0001$
Apgar <7-5*	8 (25.8%)	1 (0.43%)	$p < 0.0001$
Mortalidad	5 (16.1%)	1 (0.43%)	$p = 0.0001$

*Prueba de Chi cuadrada

**SDR Síndrome de Distress Respiratorio

cuales 232 tuvieron FNf negativa (89%) y 31 positiva (12%), en ambos grupos de pacientes no existió diferencia entre la edad, número de gestaciones y paridad.

El promedio de semanas de gestación al nacimiento para el grupo de FNf negativo fue de 38.6 ± 1.1 con un rango de 32.1 a 42 semanas. El grupo con FNf positivo el promedio fue 34.4 ± 4.1 con un rango de 26.6 a 40.4. No se encontró nacimiento alguno menor de 32 semanas en el grupo de FNf negativo, mientras que en el grupo positivo ocurrieron ocho nacimientos con menos de 32 semanas (28.5%) ($P < 0.0001$). Sólo cinco pacientes de grupo de FNf negativa (2.2%) nacieron antes de las 37 semanas mientras que en el grupo positivo esta eventualidad se presentó en 22 pacientes (71%) ($P < 0.0001$). Tabla I.

Por lo que respecta al peso, el nacimiento en el grupo FNf negativa fue de $3152 \text{ g} \pm 382 \text{ g}$, con un rango de 1350 a 4300 g, y en el grupo FNf positiva fue de $2410 \pm 857 \text{ g}$ con un rango de 528 a 2800 g ($P < 0.0001$). Tabla I.

La morbilidad perinatal se presentó en 11 neonatos del grupo

FNf negativa (4.7%) y 11 casos de FNf positiva (35.5%), para darnos una $P < 0.0001$. El síndrome de distress respiratorio se presentó en cuatro pacientes de FNf negativa (1.72%) y en 6 del grupo de FNf positivo (19.31%) para darnos una $P = 0.0002$. El Apgar menor de 7 al minuto se presentó en 12 casos (38.7%) del grupo de FNf positiva, y en 10 casos (4.31%) del grupo de FNf negativa con una $P < 0.0001$ y el Apgar menor de 7 a los 5 minutos se presentó en ocho casos en el grupo de FNf positiva (25.8%) y en un caso con FNf negativa (0.43%) con una $P < 0.0001$. Tabla II.

Ocurrió una muerte perinatal en el grupo de FNf negativa que corresponde a 0.43% mientras que en el grupo FNf positivo ocurrieron cinco muertes (16.12%) para darnos una $P = 0.0001$. Tabla II.

La sensibilidad para predecir el parto pretérmino fue de 81.4%, la especificidad 96.1%, el valor predictivo positivo 71% y el valor predictivo negativo fue de 97.8%, con un riesgo relativo de parto pretérmino en pacientes con FNf positiva en secreción cérvico-vaginal de 32.9 (IC 95%, 13.5-90.6). Tabla III.

■ COMENTARIO

La curva de secreción de la FNf en embarazos normales, muestra: que es alta en las primeras 20 semanas de gestación y el final del embarazo. No se detecta en la secreción cérvicovaginal entre las semanas 24 y 36 de gestación. La razón de esto está dada por la función de adherencia que posee la FNf y en particular en las primeras 20 semanas de gestación sirve como pegamento o sello entre la decidua capsularis uterina y el corion parietal, para asegurar entre otras cosas la buena evolución del embarazo. Posterior a la semana

Tabla III

CORRELACIÓN ENTRE FIBRONECTINA FETAL EN SECRECIÓN CÉRVICO-VAGINAL CON PARTOS PRETÉRMINO Y DE TÉRMINO. EFICACIA CLÍNICA.

Sensibilidad	22/27	= 81.4%
Especificidad	227/236	= 96.1%
Valor Predictivo Positivo	22/31	= 70.9%
Valor Predictivo Negativo	227/232	= 97.8%
Riesgo Relativo	32.9%	(I.C. 95% 13.5-90.6) $p < 0.00001$

24 de gestación la presencia de FNf en secreción cérvico-vaginal mayor de 0.05 mcg/dl es considerada anormal^{9,14,15}.

Se ha demostrado la presencia de FNf por inmunohistoquímica en: decidua, estroma de las vellosidades, sincitiotrofoblasto, amnios y corion y en la matriz extracelular fetal⁹. Esta síntesis y localización sugiere que la FNf juega un papel crítico de mantener en contacto el útero, la placenta y sus membranas. El parto pretérmino está invariablemente precedido por una separación del corion de la capa decidual en el segmento uterino y en esta forma permite la eliminación de esta glicoproteína con las secreciones cérvico-vaginales. Otra forma de eliminación está dada por un daño mecánico o la proteólisis mediada por inflamación de la matriz extracelular del corion, que se ha demostrado por el aumento de las proteasas C-D las cuales preceden al parto pretérmino^{8,9}.

Todas las bases fisiopatológicas descritas anteriormente brindan la posibilidad de que la presencia de FNf en secreción cérvico-vaginal entre las semanas 24 y 36 de gestación pueda predecir un parto pretérmino. Ya basados en nuestros resultados se puede observar que de los 263 casos tomando al azar, asintomáticas y sin identificar factores de riesgo para prematuridad, 27 neonatos nacieron antes de la semana 36 para darnos una frecuencia de 10% de prematuridad para nuestro hospital. De estos 27 neonatos en 22 la FNf estuvo positiva durante el embarazo, para darnos una sensibilidad de 81.5% la sensibilidad informada por

otros autores en pacientes asintomáticas va de 73% a 92%^{13,14}. En pacientes con síntomas de alarma para prematuridad es hasta de 93%¹⁵. Morrison⁷ asoció la FNf con la presencia de contracciones uterinas e informó RR de 27 para partos pretérmino en embarazos menores de 34 semanas. En nuestro artículo el RR para prematuridad hasta la semana 36 de gestación fue de 32.9%. Algunos autores han podido establecer la latencia entre la toma de la muestra y el nacimiento pretérmino, y puede variar entre 7, 11 y 21 días^{12,13,14,15}. Como consecuencia de la prematuridad el peso promedio de los neonatos con FNf negativa (2410 g vs 3152 g) y con una p significativa, esta correlación ya también ha sido informada por otros autores^{9,13}. De mayor trascendencia fue la morbilidad por SDR en los neonatos prematuros con FNf positiva, comparada con los neonatos con FNf negativa (19.31 vs 1.72%), hallazgo que ha sido también informado por otros autores⁹.

En el presente artículo hubo seis casos con muerte neonatal y de éstos cinco correspondieron a fetos con FNf positiva. Goldemberg¹⁶ ha podido correlacionar la FNf positiva con corioamniotitis y sepsis neonatal. Finalmente hubo 236 neonatos de término los cuales no presentaron morbilidad, de estos 232 casos de FNf fetal fue negativa para darnos una especificidad de 96 y un valor predictivo de 97, esto es importante, ya que se establece la posibilidad de que ante determinaciones de FNf negativa, este grupo de pacientes puedan no ser tratadas,

solo observación y probablemente no requieran hospitalización, como ya ha sido propuesto por otros autores^{15,16}. Y dejar que el grupo de FNf positiva sea sometido a tratamientos específicos (tocolisis, esteroides, antibióticos, etc.) en etapas del parto pretérmino donde los resultados sean favorables y poder disminuir los nacimientos pretérmino y su morbilidad y mortalidad.

■ CONCLUSIONES

La presencia de FNf positiva en secreción cérvicovaginal, como instrumento para predecir el parto pretérmino entre las 24 y 35 semanas de gestación mostró una alta sensibilidad, correlacionada además con las semanas de gestación, peso de los neonatos y morbilidad y mortalidad por prematuridad. La ausencia de FNf en secreción cérvico-vaginal a las mismas semanas de gestación mostró una alta especificidad y un valor predictivo negativo aceptable, con ausencia de nacimientos antes de la semana 32 de gestación y también con una buena correlación con semanas de gestación, y peso de neonatos de término, así como ausencia de morbilidad por prematuridad.

Las determinaciones de FNf fetal positivas o negativas durante el periodo de prematuridad podrán establecer la división entre los casos que deban ser tratados (tocolisis, esteroides, antibióticos, etc.) y el gran grupo de paciente que no ameriten tratamiento alguno ni siquiera hospitalización, con el impacto que pudiera tener esto en reducción de costos.

■ REFERENCIAS

1. Papiernic E. *Proposals for a programmed prevention policy of preterm birth*. Clin Obstet Gynecol. 1984; 27: 614-635.
2. Main DM, Gabbe SG, Richardson D, Streng S. *Can preterm deliveries be prevented*. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 892-898.
3. Owen J, Goldemberg RL, Davis RO, Kirk KH, Cooper RL. *Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population*. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 873-879.

4. Cooper RL, Goldenberg RL, Davis RO, Cutter GR, Du Bard MB, Corliss DK, Andrews JB. *Warning symptoms, uterine contractions and cervical examination finding in women at risk of preterm delivery.* Am J Obstet Gynecol. 1990; 162: 748-758.
5. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DH, Knok GE, Polk BP. *Risk factors for preterm rupture of fetal membranes. A multicenter case-control study.* Am J Obstet Gynecol. 1990; 163: 130-137.
6. Ekwo EE, Gossclink CA, Moawad A. *Outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of membranes in successive pregnancy.* Obstet Gynecol. 1992; 80: 166-172.
7. Morrison JC, Naef III RW, Botti JJ, Kutz M, Bellnominini JM, McLaughlin B. *Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity.* Obstet Gynecol. 1996; 87: 649-655.
8. Lockwood CH MD. *Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery by detection of patients at risk, and preventative therapies.* Curr Opin Obstet Gynecol. 1994; 6: 7-18.
9. Lockwood CH, Scnyel AE, Dische R, Casal D, Shah KD, Thung SH, Jones LMS, Deligdisch L, AND Garite TJ. *The fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery.* N Engl J Med 1991; 325: 669-674.
10. Eriksen N, Parisi VM, Daoust S, Flamm B, Garite TJ and Cox SM. *Fetal fibronectin: A method for detecting the presence of amniotic fluid.* Obstet Gynecol. 1992; 80: 451-454.
11. Hellmans P, Verdonk M, Joostens M, Franckx M and Gerris J. *Preliminary results with the use of the ROM-check immunoassay in the early detection of rupture of the amniotic membranes.* European J Obstet Gynecol Reorod Biol. 1992; 43: 173-179.
12. Matsuura H, Takio K, Titani K, Greene T, Levery SB, Salyan MEK and Hakomori S. *Oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6.* J Biol Chemestri. 1988; 263: 3314-3322.
13. Lockwood CH, Wein RRN, Laprusky R, Casal D, Berkowitz G, Alvarez M and Berkowitz RL. *The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population.* Am J Obstet Gynecol 1993; 164: 798-804.
14. Nageotte MP, Casal D, and Senyei E. *Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature bith.* Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 20-24.
15. Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin MT, Seshadri UK, Lowensohn R and Lockitch G. *Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor.* Am J Obstet Gynecol. 1995; 173: 141-145.
16. Goldenberg LR, Thom E, Moawad HA, Johnson F, Roberts J, and Caritis NS. *The preterm prediction study: Fetal fibronectin, bacterial vaginosis and peripartum infection.* Obstet Gynecol. 1996; 87: 656-660.

El óxido nítrico como regulador de los cambios hemodinámicos en la gestación

■ M. en C. Genoveva Durán-Reyes*, Med. Cir. María del Rocío Gómez Meléndez*,
Dr. Juan José Hicks Gómez**

■ RESUMEN

El óxido nítrico ($\bullet\text{NO}$) producido por la mayoría de las células animales, ha sido considerado como un segundo mensajero, ya que es el resultado de un proceso de transducción celular inducido por un primer estímulo externo. El $\bullet\text{NO}$ se forma durante la conversión de la L-arginina a L-citrulina por una reacción catalizada por la enzima óxido nítrico sintasa. De esta enzima se ha caracterizado dos isoenzimas; una constitutiva activada por hormonas es producida por las células del endotelio y actúa en el relajamiento del músculo liso y la otra inducible cuya síntesis se estimula por citocinas, es producida por los macrófagos. A medida que el embarazo evoluciona, las concentraciones de $\bullet\text{NO}$, sus metabolitos, nitratos y nitritos, el GMPc y la enzima que lo sintetiza, el óxido nítrico sintasa, aumentan en forma paralela hasta alcanzar un pico máximo poco antes del parto. Se considera que el $\bullet\text{NO}$ es la molécula que mantiene el tono vascular típico de la preñez, ya que durante la preeclampsia, este radical libre así como sus metabolitos se encuentran significativamente disminuidos, además, la administración de donadores del $\bullet\text{NO}$ o de su precursor, la L-arginina, revierte

las alteraciones vasculares de ese padecimiento. El mecanismo de acción del $\bullet\text{NO}$ sobre el endotelio vascular es por mediado por la activación de la enzima guanil ciclasa, ocasionando el aumento en la concentración de GMPc y la relajación del músculo liso. En tanto que el óxido nítrico generado por los macrófagos actúa como mecanismo de defensa al unirse con otros radicales como el anión superóxido (O_2^-).

(Durán R, G y col: *El óxido nítrico como regulador de los cambios hemodinámicos en la gestación*. Ginec Obst Mex. 1999; 67: 29)

■ SUMMARY

Nitric oxide ($\bullet\text{NO}$) produced by the majority of animal cells, has been considered a second messenger, since it is the result of a transduction process induced by a first stimulus. Biochemically, $\bullet\text{NO}$ is produced during the conversion of L-arginine to L-citrulline by a reaction catalyzed by the enzyme nitric oxide synthetase. Two isoenzymes have been characterized from this enzyme: a constitutive isoenzyme activated by hormones produced by the endothelial cells and acting on smooth muscle relaxing properties and the other, an inducible isoenzyme whose synthesis is stimulated by cytokines, and produced by macrophages. As

pregnancy progresses, the concentrations of $\bullet\text{NO}$, its metabolites, nitrates and nitrites, cGMP and the synthesizing enzyme, nitric oxide synthetase, increase parallelly until reaching a maximum peak before birth. It is considered that $\bullet\text{NO}$ is the molecule that maintains the typical vasodilated tone during pregnancy. During preeclampsia, this free radical, as well as its metabolites are found to be significantly decreased, in addition, the administration of $\bullet\text{NO}$ donors or of the precursor of L-arginine reverts the vascular abnormalities of this condition. The mechanism of action behind $\bullet\text{NO}$ on the vascular endothelium is by its stimulating effect on the enzyme cyclase guanilate, causing an increase in cGMP concentration and the relaxation of the smooth muscle. The nitric oxide generated by macrophages acts as a defense mechanism when linked with other radicals as the superoxide anion (O_2^-).

(Durán R, G y col: *Nitric oxide as a regulator of hemodynamic changes in gestation* Ginec Obst Mex 1999; 67: 29;)

Paradójicamente, el óxido nítrico ($\bullet\text{NO}$), que es uno de los gases tóxicos del smog, es producido por la

* Unidad de Investigación Médica en Bioquímica Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI AP 12-855

** Jefe de la Unidad de Investigación del Hospital Juárez de México

mayoría de las células animales, osteoclastos, fibroblastos, células musculares, macrófagos, neuronas etc. El $\bullet\text{NO}$ ha sido considerado como un segundo mensajero, en otras palabras, la producción de esta molécula es el resultado de un proceso de transducción inducido por un primer estímulo, que bien puede ser una molécula o un cambio en la estabilidad membranar^{1,2}.

La molécula del $\bullet\text{NO}$ es considerada un radical libre (tiene un electrón desapareado que le confiere gran reactividad) con propiedades fisiológicas similares a las del factor relajante derivado del endotelio, con el que fue relacionado; actualmente se considera que ambas moléculas corresponden al mismo compuesto. Bioquímicamente este radical libre se produce durante la conversión de la L-arginina a L-citrulina por una reacción catalizada específicamente por la enzima óxido nítrico sintasa³. Se han descrito dos isoenzimas principales de esta enzima, una constitutiva dependiente de calcio y cuya presencia ha sido demostrada tanto en las células endoteliales como en las nerviosas es estimulada por hormonas. La segunda isoenzima es inducible, independiente del calcio y se ha detectado en macrófagos respondiendo a la estimulación por citocinas.

Estudios recientes conducen a pensar que la importancia fisiológica del óxido nítrico depende del tipo celular del que proviene; el $\bullet\text{NO}$ derivado de las células endoteliales funciona como vasodilatador por medio de la activación que ejerce este radical sobre las enzimas guanilil ciclasa y/o ciclooxigenasa y el sintetizado por los macrófagos, que generalmente se transforma en otros radicales

libres más reactivos como el peroxinitrito (ONOO) que interviene en los mecanismos de defensa.

El estudio del $\bullet\text{NO}$ se realiza indirectamente por medio de la concentración de sus metabolitos estables, nitratos y nitritos, cuantificando la liberación de citrulina marcada a partir de arginina, midiendo la concentración de GMPc intracelular y utilizando inhibidores específicos de la óxido nítrico sintasa como son la L-nitro-arginina (L-NA) y la L-nitro-argininametilester (L-NAME). La actividad de la enzima también se utiliza con frecuencia para determinar indirectamente la concentración del NO ¹.

El óxido nítrico y el embarazo

Durante la gestación se alteran diversas actividades en las que participa el músculo liso como efector expresando efectos en los sistemas gastrointestinal y vascular; en este último se produce una relajación que conduce a la disminución de la presión sanguínea y como consecuencia a una reducción de la resistencia vascular periférica e incremento del gasto cardíaco. Además, se induce resistencia al efecto presor de sustancias vasoactivas como la angiotensina II y la noradrenalina (Gant 1973). Aunque se ha demostrado que la prostaciclina interviene en estas adaptaciones hemodinámicas, recientemente se propuso al NO como la sustancia que mantiene el tono relajado que se observa durante el embarazo.

Desde 1989 Weiner y col.⁵ observaron en segmentos de arteria uterina de cobayas embarazadas, que la concentración del óxido nítrico era mayor en gestantes que en no embarazadas.

Otros autores encontraron en el plasma y orina de ratas grávidas que la concentración de nitratos, metabolitos estables del óxido nítrico, se elevó de $2\mu\text{moles}/24\text{ h}$ al inicio de la gestación hasta un pico máximo de $6.5\mu\text{moles}/14\text{ h}$ al día 15 de embarazo o pseudopreñez (75% de la gestación); este pico máximo declinó hasta volver alcanzar el valor inicial de $2\mu\text{moles}$ al final de la gestación⁶. Además Kirk y col demostraron durante esta etapa que la concentración de nitratos siempre fue paralela a la producción de GMPc , y la administración del inhibidor específico de la óxido nítrico sintasa, La L-nitro-arginina, suprimió los resultados obtenidos, dichos resultados que por un lado manifiesta sus efectos por medio del GMPc . En el útero humano se demostró que la producción tanto del $\bullet\text{NO}$ como del GMPc aumentó después de la administración de la L-arginina (el sustrato para la síntesis de $\bullet\text{NO}$) y el dietil/óxido nítrico (donador de óxido nítrico), además, el inhibidor L-nitro-arginina-metilester suprimió dicha síntesis⁷. De esta manera se confirma que el $\bullet\text{NO}$ y no la citrulina, es el responsable del aumento en la producción del GMPc (Tabla I).

Diversas evidencias indican que al acercarse el parto en la rata, la concentración del $\bullet\text{NO}$ declina para dar lugar a las contracciones que prevalecen en ese periodo. Stephen y col⁸ demostraron que la actividad de la óxido nítrico sintasa disminuye de $6\text{ pmoles}/\text{mg}$ de proteína a 1 pmoles al acercarse al parto. Se sugiere que esta disminución se debe a que durante el nacimiento los compuestos vasodilatadores deben disminuir para permitir la contracción que pre-

Tabla I

Presencia de óxido nítrico en diversos órganos de hembras preñadas

Especie	Órgano	Parámetro	Cita
Cobayo	corazón, riñón, músculo esquelético y esófago	Nos↑, GMPc↑ <i>Salvador Moncada. Am J</i>	<i>Carl P., Weiner MD., Richard G., Gynecol. 1994; 171: 838-43.</i>
rata	plasma, orina	NO ₂ ↑, GMPc↑ <i>J.</i>	<i>Conrad KP., Vernier KA. Am J Physiol. 1989; 257: R847-R853.</i>
humano	*placenta, **sinciotrofoblasto ***miometrio	NOS↑ NO↑	<i>*Myatt L., Brockman DE. placenta, 1993; 14: 373-383.</i> <i>**Myat L., Brewer AS, Am J Obstet Gynecol, 1992; 166: 224-230.</i> <i>***Buhimschi I, Yallampalli C, Don Y, Garfield RE. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1577-84.</i>
conejo	útero	NOS↑	<i>Stephen M., Sladek, Anne C. Fegenstein, MD. Lykins, MA. Roberts JM. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1285-91.</i>

Presencia de NO (óxido nítrico). NOS (óxido nítrico sintasa). GMPc (guanosina monofosfato cíclico) y NO₂- (nitritos) durante la preñez, cuando se compara N con controles no preñados ↑ aumentado.

valece durante este periodo. En apoyo a lo anterior, Buhimshi y col.⁷ demostraron en el útero humano, que la concentración del •NO también disminuye al acercarse el parto.

También en otros órganos se ha manifestado la importancia que tiene el •NO en las adaptaciones del músculo liso durante la preñez, en el corazón, riñón, músculo esquelético y esófago obtenidos de cobayas, la actividad de la óxido nítrico sintasa aumenta a medida que transcurre la gestación, de tal manera que al 75% del embarazo la concentración de la óxido nítrico sintasa es cuatro veces mayor que al inicio. Además, estos aumentos fueron paralelos a la concentración

del GMPc. Los mismos autores demostraron que en el corazón, pero no en los otros órganos, el tamoxifeno disminuyó la concentración de la óxido nítrico sintasa a los valores de animales no preñados, por lo que se supone que la actividad de la óxido nítrico sintasa es regulada por estrógenos⁹ (tabla I).

Van Buren y col.¹⁰ informaron en ovejas que el inhibidor de la síntesis del •NO, la L-nitro-argininametilester (L-NAME), antagoniza en el útero el aumento de flujo sanguíneo (de 16.6 a 139.32 ml/min) producido por los estrógenos y Magness y col.¹¹ encontraron que este mismo inhibidor suprime el aumento en la concen-

tración del GMPc provocado por la administración de las mismas hormonas. Este antagonismo en la vasodilatación producida por estrógenos, sugiere que el •NO y el GMPc juegan un papel muy importante en la regulación del flujo sanguíneo durante el embarazo.

Chang y col.¹² demostraron que la inhibición de la síntesis de NO con nitro-L-arginina, aumentó la resistencia vascular y la presión arterial, además, disminuyó el flujo sanguíneo umbilical, por lo que sugieren que el óxido nítrico regula el tono vasodilatado típico del embarazo.

El •NO en las alteraciones

vasculares del embarazo

Preeclampsia-eclampsia, un desorden hipertensivo de la preñez caracterizado por vaso espasmo, proteinuria y edema es la causa principal de morbilidad materna y muerte fetal¹³. Las mujeres con preeclampsia se vuelven susceptibles a agentes presores, particularmente angiotensina II, debido probablemente a una inadecuada regulación de la resistencia vascular. Aunque los mediadores de esta resistencia vascular alterada durante la preeclampsia están asociados con un desequilibrio entre la prostaciclina y su antagonista endógeno el tromboxano, la administración de estos compuestos no revierte las alteraciones ocurridas durante la preeclampsia y los inhibidores de su síntesis no provocan cambios vasculares de importancia.¹⁴

Estudios en animales sugieren que el óxido nítrico sintetizado por las células endoteliales tiene un papel importante en la vasodilatación gestacional. Buhimschi y col demostraron que la administración crónica del inhibidor de la síntesis del •NO (L-nitro-arginina metil-éster) a partir del día 1 de embarazo hasta el último tercio de la misma, aumenta la presión sistólica y disminuye el peso de los embriones. La administración simultánea del inhibidor y del sustrato, L-arginina, revierte ambos efectos. Condiciones similares se han demostrado en cobayos¹⁵. En humanos voluntarios la infusión de L-arginina disminuye las presiones sistólica y diastólica, y lo hace más eficazmente en pacientes hipertensos, dicha acción se asocia con un aumento de los niveles plasmáticos de citrulina y GMPc¹⁶. Vale

Tabla II

EFECTOS DE LOS INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE LA ÓXIDO NÍTRICO SINTASA

Efecto	Cita
↑ de la presión sistólica (rata)	Q-P Liao. <i>Human Reprod</i> 1996;11 (12): 277-84 Buhimschi. <i>Human Reprod</i> 1996;10(10):2723-30.
albuminuria, hipertensión, ↓ del peso de los embriones	Molnar. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1994;170:1458-66
trombocitopenia (rata)	
↑ las contracciones del útero (rata y humano)	Franchi. <i>AM Proc Natl Acad Sci</i> 1994; 91: 543 Buhimschi. <i>J Obstet Gynecol</i> 1995; 172: 1577-84.

T: aumentada, ↓: disminuida.

la pena mencionar que el trinitrato de glicerilo, un donador del •NO, ha sido ocasionalmente utilizado como relajante uterino, este compuesto fue aplicado en forma de parches (Deponit 10, Schwarzpharma, Germany) en mujeres con contracciones a pretérmino¹⁷.

La asociación entre la síntesis del óxido nítrico y la regulación de la presión sanguínea, ha conducido a varios investigadores a postular que la preeclampsia se debe a una producción deficiente del NO. Buhimschi y Yallampalli¹⁸ demostraron que las ratas tratadas con L-NAME, desarrollaron presión sistólica elevada, disminuyeron el peso de sus embriones e incrementaron la mortalidad de los mismos de una manera dependiente de la dosis. Además, Molnár y colaboradores administraron continuamente el Inhibidor L-NAME a las ratas desde el día 18 de la gestación hasta el primer día después del parto y encontraron que éstas desarrollaron hipertensión y albuminuria concomitante a una disminución del peso de sus embriones sin afectar la duración

de la gestación. El mismo autor¹⁹ demostró que la hipertensión provocada por la administración de L-NME en las ratas preñadas declinó a los valores normales después del parto y no se presentó cuando a las ratas vírgenes se les administró el compuesto. Además, en las ratas macho la administración crónica de L-NAME no causa cambios significativos en la presión arterial²⁰, por lo que se sospecha que la unidad feto-placentaria tiene un papel muy importante en la síntesis del óxido nítrico. Estos autores también encontraron trombocitopenia tanto en preñadas como en no preñadas tratadas con L-NAME (Tabla II).

Recientemente Novaro y colaboradores²¹ encontraron que el L-NAME induce disminución de la síntesis de prostaglandinas E y F_{2α} en el tejido uterino durante el 5º día de embarazo en la rata. Dichos resultados sugieren la existencia de un sistema •NO-dependiente, el cual modula la síntesis de prostaglandina en el útero de este mamífero durante la implan-

tación. Otros trabajos han establecido que el $\bullet\text{NO}$ puede estimular la actividad de cicloxigenasa, y de esta manera incrementar la síntesis de prostaglandinas^{22,23,24}. Es probable que el óxido nítrico module la decidualización endometrial por medio de su estímulo sobre la síntesis de prostaglandinas, ya que algunos autores demostraron que durante la decidualización en la rata se elevan en forma paralela los niveles de las prostaglandinas E y F_2 , y el $\bullet\text{NO}$ ²⁵.

En contraste Haddad AJ²⁶ encontró que la pérdida temprana de los embriones de rata está asociada con la producción local del óxido nítrico proveniente de los macrófagos, informando además que la aminoguanidina, un inhibidor selectivo de la óxido nítrico sintasa inducible, inhibe en los macrófagos la producción *in*

vitro de óxido nítrico y reduce significativamente la pérdida de embriones en ratones. Esto demuestra que el efecto del óxido nítrico depende del tipo celular del cual proviene, mientras el derivado del endotelio contribuye en el establecimiento de la preñez, el sintetizado por los macrófagos participa en el rechazo del embrión, debiendo considerarse que al tratarse del mismo mensajero, la diferencia puede estar sustentada por la concentración del $\bullet\text{NO}$ producido por cada tipo de células involucradas.

Parece ser que la fuente de producción del $\bullet\text{NO}$ es clave en la determinación de su efecto. Mientras que el $\bullet\text{NO}$ formado a partir de la óxido nítrico sintasa constitutiva es importante en el mantenimiento vasodilatador del embarazo, el formado a partir de

la isoenzima inducible producida por los macrófagos, participa en el rechazo del embrión. No obstante, en el establecimiento del embarazo es indispensable un equilibrio en la producción de las isoenzimas constitutiva e inducible.

Uno de los mecanismos responsables de la preeclampsia es la pérdida de la eficiencia de la vía L-arginina-óxido nítrico, dando como consecuencia la disminución plasmática de la concentración de 3'-5'-guanosina monofosfato cíclico encontrada durante este padecimiento⁶. Mucho se ha mencionado acerca de los efectos del $\bullet\text{NO}$ sobre la relajación del músculo liso, sin embargo su regulación por hormonas o factores de crecimiento, así como su mecanismo de acción e interacción con otras moléculas permanece poco estudiado.

Tabla III

Efecto de los estrógenos y la progesterona sobre la regulación del óxido nítrico

Los estrógenos

Aumentan la actividad biológica del NO al incrementar la producción de SOD

Arnal JF. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4108-4113.

El gene que codifica para la eNOS tiene afinidad por el receptor de estrógenos.

Venema RC. *Biochim Biophys Acta* 1994;1218:413-420.

Niyahora K. *Eur J Biochem.* 1994; 223: 719-726.

Los estrógenos disminuyen la motilidad en ratas y aumentan la concentración de NO y GMPc.

Franchi. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 539-543.

La progesterona

En la rata, inhibe la producción de óxido nítrico y radicales libres por los macrófagos

Sugino N. *Endocrinology* 1996;137(2): 749-754.

En las ratas preñadas, no preñadas y en machos, revierte el aumento de presión sistólica provocado por la L-nitro-arginina.

Q-P Liao. *Human Reprod* 1996; 11(12): 2777-84.

$\bullet\text{NO}$: óxido nítrico, SOD: superóxido dismutasa, eNOS óxido nítrico sintasa endotelial.

Efectos

Los efectos sobre la vasodilatación durante el embarazo, se deben principalmente a la propiedad que tiene el •NO para unirse al grupo hemo de enzimas como la guanilil ciclasa y/o la ciclooxigenasa, conduciendo al aumento del GMPc o de la síntesis de prostaglandinas. Con respecto al proceso de reproducción hay trabajos que apoyan las hipótesis de que el papel benéfico del •NO sobre la regulación de la vasodilatación se debe por un lado al efecto de este radical sobre la estimulación de la síntesis de prostaglandinas, la cual demostró ser paralela al aumento de las contracciones del útero, y por el otro sobre la síntesis del GMPc y el aumento de la relajación del útero²⁷. Franchi AM²³ demostró en el útero de rata, que el •NO aumentó la producción de ácido araquidónico y sus metabolitos, dicho aumento disminuyó significativamente con los inhibidores específicos de la óxido nítrico sintasa además, en úteros tanto de ratas²⁸ como de conejas²⁹ preñadas, se encontró que las concentraciones del •NO y el GMPc así como la relajación del músculo liso aumentaron durante toda la preñez pero disminuyeron al acercarse al parto.

Por otro lado, Novaro y col²¹ demostraron que el inhibidor L-NAME (inhibidor de la óxido nítrico sintasa) suprimió la producción de las prostaglandinas E y F_{2α} en el tejido uterino durante el 5º día de la gestación (implantación), estos resultados fueron paralelos a la inhibición de la actividad de la óxido nítrico sintasa.

Todo parece indicar que tanto la formación del GMPc como la de prostaglandinas inducidos por el

•NO son importantes durante el embarazo, sin embargo, debe existir un control que según las necesidades del organismo desencadene una ruta y bloquee la otra.

Regulación

La mayoría de los autores ha estudiado la regulación del •NO por medio de la inhibición específica de su enzima formadora, la óxido nítrico sintasa. Las dos isoenzimas más estudiadas son la óxido nítrico sintasa endotelial o constitutiva y la producida por los macrófagos o inducible. La regulación de estas dos isoformas es diferente, de tal manera que la primera es estimulada por hormonas, mientras que la segunda por citocinas o/y factores de crecimiento.

Liao Q-P y col.³⁰ encontraron que la progesterona, pero no el estradiol, revierte el aumento de presión sistólica provocado en las ratas preñadas después de la administración del inhibidor L-NAME, además, el antiprogéstano RU486 la aumenta nuevamente, por lo que se sugiere que la acción de la hormona sobre la presión sanguínea es mediada a través de sus receptores. Por su parte Sugino y col. descubrieron que la progesterona inhibe la producción del •NO generado por los fagocitos mononucleares obtenidos del cuerpo lúteo de ratas (tabla III). Se propone que la progesterona podría actuar inhibiendo la producción del •NO vía los receptores de esta hormona, ya que estos receptores se han encontrado en células ricas en macrófagos como son los neutrófilos y los eosinófilos del pulmón de conejo. Es posible que el efecto de la progesterona sobre la vasodilatación del embarazo se efectúe indirectamente disminu-

yendo la producción de •NO generado por los macrófagos y permitiendo de esta manera que predomine la síntesis del •NO generado por las células del endotelio³¹.

Por otro lado, se encontró durante la preñez en la rata²⁸ y el cobayo⁹, que las concentraciones de 17β-estradiol aumentaron paralelamente con la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial y que el gene que codifica para esta enzima tiene afinidad por el receptor de estrógenos, por lo que se sospecha que la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial es mediada por el receptor de estrógenos. Además, el tratamiento de las células endoteliales con el 17β-estradiol aumentó los niveles del ARNm para la óxido nítrico sintasa endotelial, un efecto que se inhibió con el pretratamiento con el antiestrógeno tamoxifeno. No obstante, estos descubrimientos requieren de más estudios, ya que aun presentan mucha controversia. Arnal y col. encontraron que los estrógenos aumentaron la actividad biológica del óxido nítrico debido a que estas hormonas elevan la producción de la superóxido dismutasa, disminuyendo de esta manera la concentración del anión superóxido: el anión superóxido disminuye la concentración del •NO al combinarse con el anión superóxido para formar el peroxinitrito³².

Geller y col.³³ encontraron que los lipopolisacáridos, la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (γTNF) y el interferón γ (IFN-γ) aumentan significativamente la concentración del ARNm para la óxido nítrico sintasa indecible producida por los macrófagos. Los mismos autores demostraron en

hepatocitos de rata que la dexametasona disminuye en 30% los niveles de ARNm para la misma enzima; esto puede deberse al efecto estabilizador de las membranas que posee este glucocorticoide, el cual evita la liberación de moléculas indispensables (algunas hidrolasas

lisosomales^{34,35}) para los procesos de transcripción. Por lo anterior se demuestra que la regulación de la isoenzima inducible es diferente de la constitutiva presente en las células endoteliales.

Los estudios realizados hasta la fecha sugieren que durante el

embarazo los estrógenos aumentan la vasodilatación, por medio del •NO generado por la óxido nítrico sintasa de origen endotelial, mientras que la progesterona inhibe la formación de •NO proveniente de la acción enzimática de la óxido nítrico sintasa inducible.

REFERENCIAS

- Moncada S, Palmer MJ, Higgs EA: *Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology*. Pharmacological Reviews 1991; 43(2): 109-142.
- Genoveva Durrán-Reyes, Ma. del Rocío Gómez Meléndez y Juan José Hicks Gómez: *Importancia de los radicales libres durante el ciclo reproductor*. En prensa. Aceptado para publicarse en el volumen 66 correspondiente a 1998 de la Revista de Ginecología y Obstetricia de México.
- Fostermann V, Pollock JS, Schmidt HW, Heller M and Murad F: *Calmodulin-dependent endothelium derived relaxing factor nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells*. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 1788-1792.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, and Chaudhuri G: *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 9265-9269.
- Weiner CP, Martinez EZ, Ghodsi A, Chestnut DH: *In vitro release of endothelium derived relaxing factor by acetylcholine is increased during the guinea pig pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1599-1605.
- Kirk P, Conrad Gary M, Joffe, Harriet K, Robert K, Rochelle G, Roger P, Chavez JE, Monique D: *Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats*. FASEB J 1993; 7: 566-571.
- Buhimschi Irina, Yallampalli C, Dong Y-L: *Involvement of a nitric oxide-guanosine monophosphate pathway in control human uterine contractility during pregnancy*. Am Obstet Gynecol 1995; 172: 1577-84.
- Stephen M, Sladek MD, Anne C, Regenstein MD, David Lykins MA, James M: *Nitric oxide synthase activity in pregnant rabbit uterus decreases on the last day of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1283-95.
- Weiner CP, Knowles RG, and Moncada S: *Induction of nitric oxide synthases early in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 838-43.
- Gorge A, Van Buren MD, Da-seng Yanf, Kenneth E: *Estrogen-induced uterine vasodilation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis*. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 828-33.
- Magness RR, Roy T, Rosenfeld CR: *Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) modulates estradiol-17 β increases in uterine blood flow (UBF) in nonpregnant sheep (abstract 567)*. In: *Proceeding of the thirtieth annual meeting of the Society for Gynecologic Investigation*, San Antonio, Texas, March 18-21, 1992.
- Chang JK, Roman C, Heyman MA: *Effect of endothelium-derived relaxing factor inhibition on the umbilical placental circulation in fetal lamb in utero*. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 727-734.
- Redman GWG: *Current Topic: pre-eclampsia and the placenta*. Placenta 1991; 12: 301-308.
- Goodman RP, Killans AP, Branch RA: *Prostaglandin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension*. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 817-822.
- Chwalisz K, Ciesla I and Garfield RE: *Inhibition of nitric oxide (NO) synthesis induces preterm parturition and preeclampsia like conditions in guinea pigs*. 1994. Society for Gynecologic Investigation, 41st Annual Meeting, Chicago Illinois, Usa. Abstr.
- Neri I, Di Renzo GD, Caserta G, Gallinelli A, Facchinetti F: *Impact of the L-arginine/nitric oxide system in pregnancy*. Obstetric Am Gynecological Survey, 1995; 50(12): 851-858.
- Greenspoon JS, Kovacic A: *Breech extraction facilitated by glycerin (irritant) sublingual spray*. Lancet 1991; 338: 124.
- Irina Buhimschi, Chandrasekhar Yallampalli, Kristof Chawliz and Robert E. Garfield: *Pre-eclampsia-like conditions produced by nitric oxide inhibition: effects of L-arginine, D-arginine and steroid hormones*. Human Reprod 1995; 10(10): 2773-2780.
- Molnár M., Shi T., Tith T., Hertelendy P: *Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation*. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1458-66.
- Baylis C., Mitruka B: *Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage*. J Clin Invest 1992; 20: 278-81.
- Novaro V, Rettori V, González ET, Jawerbaum A, Faletti A, Cantoso G y Gimeno MAF: *Interaction between uterine PGE and PGF_{2 α} production and the nitridergic system during embryonic implantation in the rat*. Prostaglandins 1996; 51: 363-376.
- Salvemini D, Misko TP, Masferrer JL, Seibert K, Currie MG, and Needleman P: *Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes*. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 7240-7244.
- Franchi AM, Chaud M, Rettori V, Suburo A, McCann SM y Gimeno M: *Role of nitric oxide in eicosanoid synthesis and uterine in estrogen-treated rat uteri*. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 539-543.
- Rettori U, Gimeno M, Lyson K and McCann SM: *Nitric oxide mediates norepinephrine-induced prostaglandin E₂ release from the hypothalamus*. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 11543-11546.
- Kennedy TG, and Lukash: *Induction of decidualization in rat by the intrauterine infusion of prostaglandins*. Biol Reprod 1982; 27: 253-260.
- Haddad EK, Duclos AJ and Baines MG: *Early Embryo Loss Is Associated With Local Production of nitric oxide decidual mononuclear cells*. J Exp Med 1995; 182: 1143-1152.
- Radomski MW, Palmer RM and Moncada S: *Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive nitric oxide synthase in vascular endothelial cells*. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 10043-10047.
- Yallampalli C, Izumi H, Byam-Smith M, Garfield RE: *An L-arginine-nitric oxide guanosine monophosphate system exists in*

- the uterus and inhibits contractility during pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 175-85.
29. Sladek SM, Regestein AC, Lykins D, Roberts JM: *Nitric oxide synthase activity in pregnant rabbit uterus decreases on the last day of pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1285-91.
30. Liao Q-P, Buhimschi IA, Saade G, Chdwalisz K y Gardfield RE: *Regulation of vascular adaptation during pregnancy and postpartum: effects of nitric oxide inhibition and steroid hormones. Human Reprod* 1996; 11(12): 2777-2784.
31. Sugino N, Shimamura H, Tamura M, Ono M, Nakamura Y, Ogino K, and Kato H: *Progesterone inhibits superoxide radical production by mononuclear phagocytes in pseudopregnant rats. Endocrinology* 1996; 37(2): 749-754.
32. Arnal JF, Clumens S, Pechet C, Negre-Salvayre A, Allera C: *Ethinylestradiol does not enhance the expression of nitric oxide synthase in bovine endothelial cells but increases the release of bioactive nitric oxide by inhibiting superoxide anion production. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4108-4113.
33. Geller DA, Nussler AK, Di Silvio M, Lowenstein CJ, Shapiro RA, Wang SC, Simmons RL y Billiar RT: *Cytokines, endotoxin, and glucocorticoids regulate the expression of inducible nitric oxide synthase in hepatocytes. Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 522-526.
34. JJ Hicks, G Durán-Reyes, and M Díaz-Flores: *Effect of dexamethadone as an inhibitor of implantation and embryo development in rat: lysosomal role. Contraception* 1994; 50(6): 581-589.
35. Genoveva Durán-Reyes, Margarita Díaz-Flores, Sebastian Castillo and Juan José Hicks: *Nuclear Presence of two lysosomal enzymes in rat implantation sites. Int J Fertil* 1994; 39(5): 299-303.

Metaplasia ósea del endometrio como causa de infertilidad. Abordaje histeroscópico

■ Dr. Fernando García León, Dr. Alberto Kably Ambe.

■ RESUMEN

La metaplasia ósea es una causa extremadamente rara de infertilidad. En la actualidad, el abordaje histeroscópico adecuado permite recuperar la fertilidad en la mayoría de las pacientes en el corto plazo. Se presenta el caso de una mujer infértil previamente estudiada, la cual presenta indicación para laparoscopia e histeroscopia ya que en sus estudios de infertilidad se demostraron calcificaciones intracavitarias en el ultrasonido. Durante la cirugía se observa endometriosis pélvica y calcificación endometrial resueltos y corroborados por histología con diagnóstico de metaplasia ósea. La paciente concibió después del procedimiento en su segundo ciclo espontáneo. La histeroscopia es un método de primera elección en el abordaje terapéutico que preferencialmente deberá de realizarse en conjunto con laparoscopia para detectar otras causas posibles de infertilidad.

(García L, F. y col: *Metaplasia ósea del endometrio como causa de infertilidad. Abordaje histeroscópico. Ginec Obst Mex 1999;67:37*.)

■ SUMMARY

The osseous metaplasia of the endometrium is very rare cause of

infertility. The hysteroscopic approach is a effective method to recover the fertility in most of the cases in a short period. The case of a infertile woman who was previous studied and has indications for laparoscopic and hysteroscopic approach. The infertility workup showed a intracavitary calcification on ultrasonography. During the surgery, the diagnosis of endometriosis and osseous metaplasia of the endometrium were done and treated with histologic confirmation. The patient conceived in her second spontaneous cycle. The hysteroscopy is the first approach in the treatment and should be doing with laparoscopy for the detection of other causes of infertility.

(García L, F y col: *Osseous metaplasia of endometrium as a cause of infertility. Hysteroscopic approach, Ginec Obst Mex 1999;67:37*.)

La metaplasia ósea es una patología poco frecuente dentro de la práctica clínica. La inmensa mayoría de los casos se diagnostican durante el estudio de la pareja infértil siendo pocos en los que el hallazgo es casual. Por lo anterior, los informes se limitan a la descripción de los mismos.

La osificación del endometrio puede tener diversas manifes-

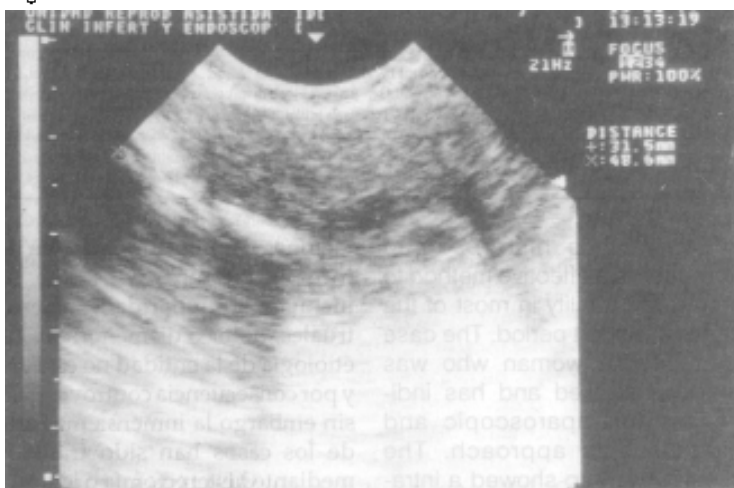
taciones clínicas además de la infertilidad entre las que se incluyen irregularidades menstruales, dolor o dismenorrea¹. La etiología de la entidad no es clara y por consecuencia controversial², sin embargo la inmensa mayoría de los casos han sido tratados mediante histerectomía o legrado uterino instrumental y sólo recientemente el abordaje histeroscópico ha contribuido a resolverlos en forma satisfactoria.

Se presenta el informe de una mujer infértil en la que se diagnostica la entidad y es tratada con histeroscopia restaurando su fertilidad.

Informe del caso

Una mujer de 26 años con diagnóstico de infertilidad secundaria de tres años de evolución. Los antecedentes médicos y heredo-familiares son negativos. Dentro de su historia ginecológica presenta ciclos regulares con dismenorrea severa y dispareunia profunda, y tiene historia de un aborto espontáneo de seis semanas de gestación que requirió de legrado uterino instrumental sin complicaciones. Previo a su evaluación en la clínica se había realizado cuatro ciclos de hiperestimulación ovárica controlada sin éxito. Dentro de su evaluación inicial de infertilidad se realizó ultrasonido transvaginal el cual demostró áreas o bandas de

Figura 1



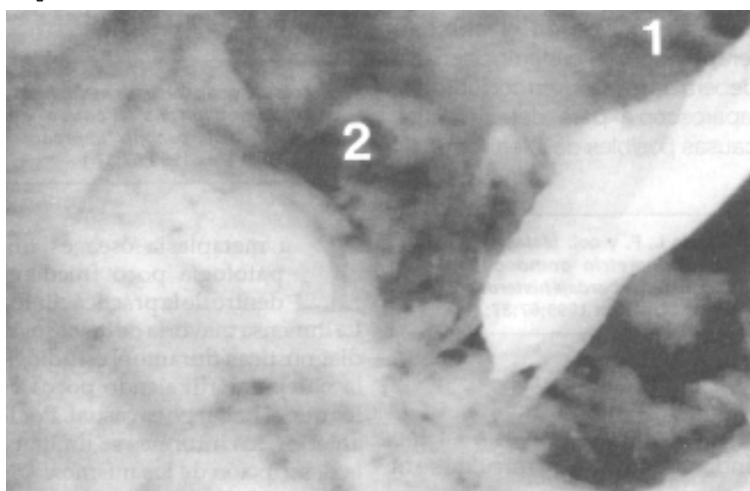
Ultrasonido transvaginal uterino que demuestra banda ecogénica debido a las calcificaciones intracavitarias con sombra acústica.

densidad ecogénica endometriales (figura 1) y la exploración vaginal demostró induración y dolor en el fondo de saco posterior sugestivo de endometriosis. La evaluación hormonal y del factor masculino fue normal. Ya que la paciente presentaba indicaciones para la realización de laparoscopia a histeroscopia no se solicitó la histerosalpingografía difiriéndose el estudio del factor uterino y tubárico durante la realización del procedimiento, encontrándose endometriosis estadio I localizada a fondo de saco posterior vaporizada con láser CO₂ a 20 Wats y cromoperturbación negativa. Durante la realización de histeroscopia se utilizó solución de glicina al 1.5% como medio de distensión observándose fragmentos óseos en la pared posterior de fondo uterino (Figura 2) así como adherencias intrauterinas mínimas que involucraban a ambos ostiums. Con el uso de tijeras histeroscópicas se logró el

corte de las adherencias intrauterinas y de los fragmentos óseos desde su base, en ninguna de ellas fue necesario usar el resectoscopio y electricidad. No se requirió de ultrasonografía transvaginal como

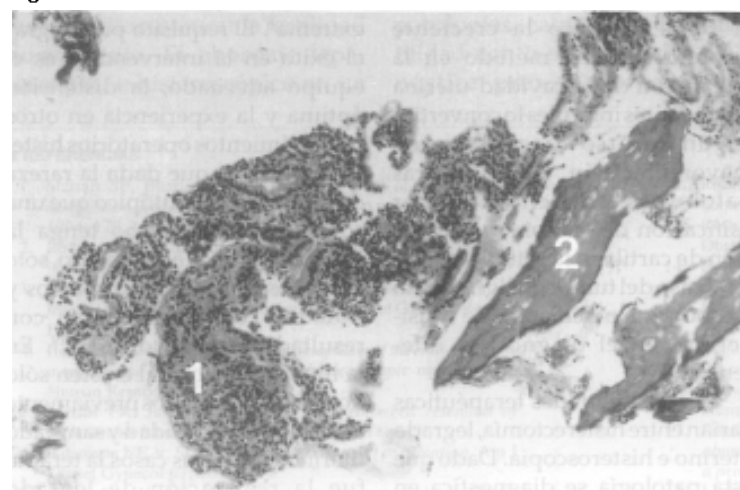
control transoperatorio ya que dada la visualización adecuada durante el procedimiento, permitió confirmar la lisis total de las adherencias intrauterinas así como la completa extracción de los fragmentos óseos desde su base, los cuales contenían espículas macroscópicas. Fue entonces cuando la visualización de ambos ostiums fue posible y la permeabilidad de estos fue corroborada durante el tiempo histeroscópico y mediante cromoperturbación nuevamente. Una vez terminado lo anterior la paciente fue egresada en buenas condiciones. No se utilizaron antibióticos durante o después del procedimiento ni terapia estrogénica en el periodo de recuperación. El estudio histopatológico demostró metaplasia ósea extensa del estroma y endometrio proliferativo (Figura 3). La paciente fue valorada dos semanas después del procedimiento y se recomendó esperar cuatro ciclos espontáneos antes de iniciar

Figura 2



Metaplasia ósea endometrial observada durante el procedimiento histeroscópico. Fragmentos óseos (1), Endometrio (2)

Figura 3



Histología: Tejido endometrial que comprende estroma y glándulas (1) que rodean a espículas óseas (2).

nuevamente hiperestimulación ovárica controlada. Dos ciclos después de la última consulta de pareja logró embarazo espontáneo cuya evolución fue normal con nacimiento de producto sano de término.

■ COMENTARIO

La metaplasia ósea continúa siendo una causa extremadamente rara de infertilidad, existiendo hasta el momento sólo 61 casos informados³⁴. La definición exacta es difícil de encontrar en la literatura, considerándose a la transformación del tejido conectivo no óseo a hueso maduro. El dato fidedigno es la presencia de osteoblastos⁷.

La mayoría de los casos, aproximadamente el 80% de los informados en la literatura se encuentran relacionados a eventos obstétricos previos, siendo la mayoría a abortos³. Se han propuesto múltiples teorías para explicar su génesis, entre las que se incluyen alteraciones meta-

bólicas como hipercalcemia, hipervitaminosis D o hipofosfatemia⁶⁷. Otrason la estimulación estrogénica continua⁸ o bien debido a la absorción de los elementos calcificados del embarazo o feto en el endometrio lo cual podría implicar la implantación dentro de este último de células osteogénicas embrionarias⁹. Existen sin embargo ejemplos de osificación probada de células no osteogénicas por ejemplo, estudios en roedores han probado que el hueso extraesquelético puede ser originado por células como las del uroepitelio¹⁰.

Además, las células epiteliales de origen amniótico inducen *in vitro* cartilago hialino que más tarde es sustituido por hueso una vez trasplantado a los músculos de ratones¹¹. Estos experimentos sugieren que la implantación de células no osteogénicas en el endometrio puede desarrollar osificación endometrial en la presencia de un medio específico³. Se ha sugerido que la calcificación

distrófica es causada por la presencia de tejido necrótico retenido¹²; la presencia de mucopolisacáridos ácidos otorgan la capacidad a las células del estroma endometrial a someterse a una metaplasia cartilaginosa en respuesta a la inflamación crónica y en consecuencia el cartilago en estos especímenes es parte de un proceso osteoblástico¹³. La presencia de huesos fetales puede servir como fuente de calcio para la osificación⁴⁻¹⁴, sin embargo este concepto es válido únicamente para los abortos del segundo trimestre. La metaplasia ósea puede ser distinguida de la retención de restos fetales por la ausencia de reacción tisular circundante y la ausencia de osificación endocondral^{7,15}. Existen casos de retención prolongada de huesos fetales después de abortos espontáneos 14 años antes del diagnóstico. Si bien esto es una entidad diferente, la historia clínica y los síntomas tiene mucho en común por tanto deberá de considerarse.

Recientemente se ha sugerido el concepto que el sistema dismutasa de los radicales superóxido¹⁶ desarrolla un papel importante en la diferenciación endometrial pudiendo funcionar en el origen de la metaplasia ósea. La inflamación crónica postaborto debido a la retención de los restos placentarios puede favorecer la liberación de estos factores como los radicales superóxidos o de algunas citocinas como el factor de necrosis tumoral secretadas desde los fagocitos mononucleares. Un endometrio deficiente en la actividad protectora de la dismutasa superóxido puede afectar las células totipotenciales del estroma e inducir en consecuencia la transformación de éstas en osteoblastos⁴.

La presencia de metaplasia ósea endometrial puede ocasionar infertilidad de diversas formas, actuando como un cuerpo extraño emulando a un dispositivo intrauterino y previniendo la implantación o bien mediante la producción incrementada de prostaglandinas¹. En el caso presentado, la infertilidad fue debida a múltiples factores que incluyen endometriosis, adherencias intrauterinas y metaplasia ósea alcanzado el éxito una vez resueltas todas en un mismo evento. Hasta nuestro conocimiento es el primer informe en el que coinciden dichas patologías. No se conoce si tienen alguna relación la endometriosis con la metaplasia ósea o bien si su asociación fue incidental en esta paciente como causantes de infertilidad resuelta después de tres años.

La disponibilidad del ultrasonido de alta resolución tiene un gran valor en la sospecha diagnóstica de pacientes de este tipo y aún más, algunos autores han sugerido su uso como seguimiento después de la extracción quirúrgica sugiriendo que algunos fragmentos pueden no ser visibles al momento de la histeroscopia⁴. Sin embargo, si la distensión y los sistemas de iluminación y óptica son adecuados, es factible que esto no sea indispensable. Cualquiera de ambas opiniones deberá de esperar más informes que permitan discernir entre ambos conceptos. Es posible que en un futuro el mayor uso de la histerosonografía permitirá corroborar la sospecha de la patología realizada por la ultrasonografía y diagnosticar con mayor precisión los casos aún antes de la confirmación

histeroscópica. Hasta el momento, no existen informes en la literatura al respecto pero la creciente popularidad del método en la valoración de la cavidad uterina en pacientes infértiles lo convertirá en un recurso diagnóstico de mayor precisión. Algunas otras patologías pueden ocasionar osificación del estroma y formación de cartilago heterotópico como en el caso del tumor maligno mixto mesodérmico debiendo de considerarse en el diagnóstico diferencial^{5,7}.

Las posibilidades terapéuticas varían entre histerectomía, legrado uterino e histeroscopia. Dado que esta patología se diagnostica en pacientes infértiles la primera opción de cirugía ablativa no es viable. Una segunda es la realización de legrado uterino sin embargo este abordaje posee algunas características que no lo hacen recomendable entre las que se incluyen el posible daño endometrial con la formación de adherencias intrauterinas que comprometan aún más la fertilidad sin garantizar la extracción completa de los fragmentos óseos. En pacientes con aborto espontáneo sometidas a legrado uterino instrumental la incidencia de adherencias intrauterinas de novo varía entre 16.3% a 38.5%, lo cual confirma el concepto expuesto con anterioridad^{17,18}. Por estas razones la histeroscopia se convierte en el recurso terapéutico ideal que permite diagnosticar, tratar con precisión minimizando el daño endometrial y en caso de requerirse, abordar otras patologías en un mismo acto quirúrgico. En el gran porcentaje de los casos no es necesario utilizar la electrocirugía para su extracción completa y permite además repetir el proce-

dimiento las veces que éste sea necesario en caso de osificación extrema¹. El requisito para lograr el éxito en la intervención es el equipo adecuado, la distensión óptima y la experiencia en otros procedimientos operatorios histeroscópicos ya que dada la rareza de la patología es utópico que una sola persona o grupo tenga la suficiente. Hasta el momento, sólo existen cinco casos informados y tratados con histeroscopia con resultados satisfactorios^{1,2,4,19}. En la literatura nacional existen sólo dos casos informados previamente asociados a infertilidad y sangrado uterino; en ambos casos la terapia fue la realización de legrado uterino instrumental logrando embarazo en uno de ellos^{20,21}.

La terapia postoperatoria es controversial, incluyendo a la estrogénica la cual no es recomendada aún en adherencias intrauterinas leves como en el caso aquí presentado. Acorde a otros autores, la terapia estrogénica no es práctica ya que la hormona endógena en una mujer menstruante es suficiente para la proliferación endometrial que de por sí posee una alta capacidad regenerativa⁴.

Es posible que el número de casos informados en la literatura sea inferior al real ya que se desconoce cuantos pueden cursar asintomáticos, sin embargo los especialistas en el área deberán de estar preparados para abordar una patología tan poco frecuente que es posible que sólo sea observada por única oportunidad.

En conclusión la metaplasia ósea es una causa rara de infertilidad que debe de sospecharse en pacientes con antecedentes de aborto e imagen ultrasonográfica sugestiva y ofrecer en conse-

cuencia el recurso histeroscópico como diagnóstico y terapéutico que permite restaurar la fertilidad nuevamente. El abordaje laparoscópico e histeroscópico en un

mismo acto quirúrgico permiten detectar en forma precisa las patologías causantes de infertilidad con o sin sospecha diagnóstica previa otorgando un

abordaje completo que justifique someter a la mujer al evento quirúrgico y en consecuencia ofrecer las mejores perspectivas de embarazo a la pareja.

■ REFERENCIAS

- Marcus SF, Bhattacharya J, Williams G et al. *Endometrial ossification: a cause of secondary infertility*. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1381-3.
- Rodríguez BD, Adamson GC. *Hysteroscopic treatment of ectopic intrauterine bone: a case report*. J Reprod Med 1993; 38: 515-520.
- Tomé A, Iou P, Sánchez I. *Endometrial ossification successfully treated by hysteroscopic resection*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 66: 75-77.
- Bahceci M, Demirel LC. *Oseous metaplasia of the endometrium: a rare cause of infertility and its hysteroscopic management*. Human Reprod 11: 2537-2539.
- Melius FA, Julian TM, Nagel TC. *Prolonged retention of intrauterine bones*. Obstet Gynecol 1991; 78: 919.
- Adamson NE Jr, Sommers SC. *Endometrial ossification*. Am J Obstet Gynecol 67: 187: 1954.
- Bhatia NN, Hoshiko MG. *Uterine osseous metaplasia*. Obstet Gynecol 60: 256: 1982.
- Ganem KJ, Parsons L, Friedel GH. *Endometrial ossification*. Am J Obstet Gynecol 1962; 83: 1592-1594.
- Newton CW, Abell MR. *Iatrogenic fetal implants*. Obstet Gynecol Surv 1972; 40: 686-691.
- Wlodarski KH, Poltrak A, Zeleski M, Ostrowski K. *Bone induction evoked in mouse by xenogenic grafts of the transitional epithelium*. Experientia (basel) 1971; 27: 688.
- Anderson HC, Marker PC, Fogh J. *Formation of tumors containing bone after intramuscular injection of transformed human amnion cells (FL) into cortisone-treated mice*. Am J Pathol 1964; 54: 507.
- Robinson CR. *Endometrial ossification following a recent abortion*. Can Med. Assoc. 1964; 90: 1317-1318.
- Roth E, Taylor HB. *Heterotopic cartilage in the uterus*. Obstet Gynecol. 1966; 27: 838-844.
- De Brux J, Palmer R, Ayoub Despois H. *Les ossifications de l'endometrie*. Gynecol Obstet 1956; 55: 494.
- Hsu C. *Endometrial ossification*. Br J Obstet Gynaecol. 1975; 82: 836-839.
- Sugino N, Shimamura K, Takiguchi S et al. *Changes in activity of superoxide dismutase in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy*. Human Reprod. 1996; 11: 1973-1078.
- Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, Yaffe H. *Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy: a prospective study*. Human Reprod 1993; 8: 442-4.
- Lurie S, Appelman Z, Katz Z. *Curettage after midtrimester termination of pregnancy. Is it necessary?* J Reprod Med., 1991; 36: 786-8.
- Acharya U, Pinion SB, Parkin DE, Hamilton MPR. *Oseous metaplasia of the endometrium treated by hysteroscopic resection*. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 391-392.
- Quiñones ZC, Fugarolas SJ, Kahly AA. *Ossificación del endometrio. Presentación de un caso*. Gin Obst Mex 1985; 53: 263-4.
- Buganza CA, Vera HB, Benítez FE. *Metaplasia ósea endometrial. Informe de un caso*. Anales médicos. 1993; 38(2): 68-70.