

Carta al editor de Ginecología y Obstetricia de México

DR. REINALDO H. MILLA VILLADA

Señor Editor:

Con relación al editorial "Citología cervical" correspondiente a la revista volumen 65, Junio de 1997,¹ donde se menciona un artículo nuestro "Colposcopia y biopsia cervical en pacientes con Papanicolaou de rutina",² quisieramos aportar unos comentarios. Mientras que en Suecia,³ y en la Columbia Británica,⁴ se ha disminuido en 54% y 75%, respectivamente, la mortalidad por cáncer del cérvix, en países en vías de desarrollo como el nuestro no se ha podido incidir su tasa de defunción pese a los programas implementados. En la precisión del diagnóstico citológico del cérvix influyen tres factores: 1) la toma adecuada de la muestra, 2) la preparación y tinción apropiada y 3) la interpretación correcta.⁵ Su editorial resalta la importancia de obtener una buena muestra de citología cervical, con lo que coincidimos, pero sentimos que le resta importancia a los errores de interpretación. Lazcano-Ponce y colaboradores⁶ en una publicación reciente, evaluaron la precisión diagnóstica de la citología cervical de una muestra de 16 unidades del Programa de Detección Oportuna del Cáncer del Cérvix, informan que los informes falsos negativos fluctuaron entre 10% y 54%. En este estudio, los errores de interpretación en el diagnóstico fueron independientes de la calidad de las muestras. Si consideramos que un frotis cervical contiene entre 50 000 y 300 000 células de los que menos de mil son anormales (en presencia de enfermedad premaligna o cáncer), y que pueden estar encubiertas por células inflamatorias y/o sangre, se resalta que el Papanicolaou es un procedimiento de difícil interpretación y es comprensible que sea el principal motivo de un resultado falso negativo.

Discrepamos con relación al comentario que hace respecto a la inconveniencia de emplear solos o agregados a la citología cervical otros métodos de detección (colposcopia, cervicografía, hibridación de DNA, etc.). Lejos de ser

"...modas o supuestos adelantos que no se justifican..." como usted menciona; estudios como el nuestro² y el de Schneider A y colaboradores,⁷ citado por usted, apoyan la idea de complementar el Papanicolaou con otros métodos de detección, dada su alta frecuencia de falsos negativos.

Mejorar los aspectos técnicos de la citología cervical (toma de muestra y tinción), promover el entrenamiento y la acreditación de las personas que la interpretan y utilizar mas estudios que desde la perspectiva de costo/beneficio, complementen el tamizaje del cáncer del cérvix, son acciones que tendrán que tomarse para abatir la morbilidad y mortalidad de este padecimiento.

REFERENCIAS

1. Ahued A JR. Editorial. *Citología cervical*. Ginec Obstet Méx 1997; 65:227-228
2. Milla Villeda RH, Alvarado Zaldivar G, Sanchez Anguiano LF, Barreda Tovar M, Vazquez Arreola I. *Colposcopia y biopsia cervical en pacientes con Papanicolaou de rutina*. Ginec Obstet Méx 1997; 235-238
3. Mählck CG, Johsson H, Lenner P. *Pap smear screening and changes in cervical cancer mortality in Sweden*. Int J Gynecol Obstet 1994;267-272
4. Anderson GH, Benedet JL, Le Riche JC, Matisic JP, Thompson JE. *Invasive cancer of the cervix in British Columbia: A review of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985-1988*. Obstet Gynecol 1992;80:1-4
5. Lundberg GD. *Quality assurance in cervical cytology. The papanicolaou smear*. J Am Med Assoc 1989;262:1672-1679
6. Lazcano-Ponce EC, Alonso de Ruíz P, López-Carrillo L, Najera-Aguilar P, Avila-Ceniceros R, Escancón-Romero C, Cisneros MT, Hernández-Avila M. *Validity and reproducibility of cytologic diagnosis in a sample of cervical screening centers in Mexico*. Acta Cytol 1997;41:277-284
7. Schneider A, Zahm DM, Kirchmayr R, Schneider V. *Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: Validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detection*. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1539-1541

Carta al Editor. Detección de Diabetes Mellitus Gestacional

*DR. GERARDO FORSBACH S., DR. JOSÉ VÁSQUEZ R., DRA. JULIA VÁZQUEZ L.,
DR. CARLOS ÁLVAREZ G.*

Sr. Editor:

La diabetes mellitus (DM) es un problema grave de salud pública en México, por su alta prevalencia¹, por otra parte, es la enfermedad que con mayor frecuencia se asocia al embarazo, incrementando la morbilidad materno y fetal². Actualmente existe un consenso sobre la importancia que tiene identificar a las mujeres cuyo embarazo cursa con DM³, en cuyo caso se denomina diabetes mellitus gestacional (DMG), ya que se ha observado que en esta condición ocurren efectos adversos sobre el embarazo, similares a los observados en los embarazos de las mujeres que padecen DM⁴.

El diagnóstico de DMG puede establecerse durante el curso del embarazo en las siguientes condiciones: a) si se desarrolla un cuadro clínico de DM con hiperglucemia severa, glucosuria y deshidratación; b) si se detecta hiperglucemia de ayuno igual o mayor a 140 mg/dl, cuando menos en dos ocasiones; c) si una curva de tolerancia a la glucosa (CTG) es diagnóstica de DM^{5,6}. Para este fin, la mayor parte de las instituciones del país que proporcionan atención médica prenatal, hacen determinaciones de glucosa en ayunas, lo cual permite identificar a las mujeres embarazadas que cursan con hiperglucemia de ayuno, sin embargo, las organizaciones de expertos en DM, del National Diabetes Data Group (NDDG),⁵ y el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS),⁶ recomiendan hacer el escrutinio sistemático de la embarazada normal, después de la semana 24, administrando una carga de glucosa para la identificación de DMG.

El NDDG recomienda hacer una prueba de escrutinio administrando 50-g de glucosa, independientemente de las condiciones de ayuno de la paciente y tomar una muestra de sangre después de una hora, si el resultado es igual o mayor

de 140 mg/dl, considera que la paciente es "sospechosa" y debe someterse a una CTG, para lo cual debe proporcionársele una dieta de preparación con un mínimo de 150-g de carbohidratos, durante un mínimo de tres días previos a la prueba. El día de la prueba en la mañana se toma una muestra de sangre en ayunas y se administran 100-g de glucosa por vía oral, tomando posteriormente muestras de sangre cada hora durante tres horas, interpretando estos resultados de acuerdo a los criterios de O Sullivan⁷. Los límites máximos con esta prueba son: 0 min: 105 mg/dl, 1 h: 190 mg/dl, 2 h: 165 mg/dl y 3 h: 145 mg/dl. La prueba es diagnóstica de DMG cuando dos de los puntos de la curva igualan o exceden los valores máximos de glucosa.

La OMS recomienda en la mujer embarazada hacer la misma CTG que recomienda hacer en adultos fuera del embarazo. Para este fin, propone que se proporcione una dieta de preparación con 150-g de carbohidratos, durante un mínimo de tres días previos a la prueba. El día de la prueba, en la mañana en ayunas, se administra una carga de 75-g de glucosa y se toma una muestra de sangre dos horas después. Si el nivel de glucosa es menor de 140 mg/dl se considera que es una respuesta normal, si la glucemia se encuentra entre 140 mg/dl y 199 mg/dl, existe una intolerancia a la glucosa (IG), y si la cifra de glucosa excede los 200 mg/dl, la prueba es diagnóstica de DMG.

El NDDG apoya el protocolo para la CTG de O'Sullivan, debido a que se basa en un estudio prospectivo en que se siguió la evolución de las mujeres después del embarazo y se conoce la proporción de ellas que desarrolló posteriormente DM. Tiene el inconveniente de requerir dos citas y dos cargas de glucosa para establecer el diagnóstico de DMG, la carga de 100-g de glucosa es hiperosmolar y

frecuentemente produce náusea, además requiere de cuatro tomas de sangre. El protocolo de la OMS, carece de los datos de seguimiento a largo plazo fuera del embarazo, pero tiene la ventaja de poder establecer el diagnóstico con una cita, una carga de glucosa y una muestra de sangre; además tipifica un estadio intermedio que es la IG.

La identificación de las mujeres que cursan con DMG, es muy importante dados los efectos adversos que ocurren, incrementando la morbilidad materna y fetal, especialmente si consideramos que nuestra población tiene una elevada prevalencia de DM, además permite ofrecer una mejor atención prenatal y disminuir los índices de morbilidad materna y fetal. Cada institución puede decidir cual es el protocolo que puede aplicar, ya que además del beneficio individual por la detección del problema, se requiere recabar mayor información a nivel nacional sobre la prevalencia de DMG y sus efectos adversos sobre el embarazo. Debido a que los costos de este tipo de programas representan una limitación para su aplicación, estos pueden abatirse

empleando glucosa en polvo (Polydex, Arancia) y preparando las cargas cada laboratorio.

REFERENCIAS.

1. Dirección General de Epidemiología: Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Sistema Nacional de Encuestas de Salud. Secretaría de Salud. Ciudad de México, 1993.
2. ACOG Technical Bulletin. *Diabetes and pregnancy. Number 200.* Inter J Gynecol Obstet 1995;48:331-9.
3. American Diabetes Association. *Gestational Diabetes Mellitus.* Diabetes Care 1986;9:430-1.
4. Coustan DR. *Methods of screening for and diagnosing of gestational diabetes.* Clin Perinatol 1993;20:593-602.
5. Summary and Recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1985;34 (Suppl 2):123-6.
6. Report of a WHO Study Group. *Diabetes Mellitus. World Health Organisation.* Tech Rep Ser 1985;No 727:7-13.
7. O'Sullivan JB, Mahan CM. *Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy.* Diabetes 1964;13:278-81.

Ausencia congénita de vagina. Síndrome Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. Presentación de un caso y revisión de la literatura.

DR. RAÚL CABRA ZURITA, DR. FÉLIX MUÑOZURI I. DR. EZEQUIEL A. BENITEZ F.
DR. GERARDO BARROSO V.

RESUMEN

El desarrollo normal del tracto reproductivo femenino depende de la completa interacción entre los factores genéticos, hormonales y ambientales para la propia diferenciación de los conductos Mülllerianos y de Wolff, además de el seno urogenital. La alteración en este balance puede resultar en un amplio espectro de anomalías del tracto reproductivo incluyendo himen imperforado, septum vaginal, atresia vaginal, agenesia vaginal, fusión incompleta de los conductos de Müller y aplasia Müllleriana. Con el propósito de evaluar las alteraciones del tracto genital femenino, se comunica el resultado de un estudio realizado a paciente femenino la cual cursa con amenorrea e infertilidad primaria. Se realizaron estudios ultrasonográficos completos además de laparoscopia diagnóstica observándose fusión incompleta de los conductos de Müller clase I, tomándose estudio genético en sangre periférica, además de biopsia de tejido ovárico, informándose cariotipo 46XX, sin alteraciones estructurales. Se evaluó y manejó de manera conservadora.

(Cabra Z, R y col: Ausencia congénita de vagina. Síndrome Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Ginec. Obst. Mex. 1998; 66:354)

SUMMARY

The normal development of the feminine reproductive tract depends on complete interaction between genetic, hormonal and environmental factors to produce the differentiation of the Müllerian, Wolff and urogenital sinus. The alteration in this balance result in a wide spectrum of the reproductive tract anomalies including imperforated hymen, vaginal septum, vaginal atresia, incomplete fusion of the Müllerian ducts and Müllerian aplasia. In order to evaluate the feminine genital tract disorders, we studied a feminine with amenorrhea and primary sterility. Ultrasonography and diagnosis laparoscopy where performed. Incomplete fusion of Müllerian ducts was observed. Blood genetics tests plus biopsy of ovarian tissue were taken which reported 46 XX cariotype with no structural anomalies. Conservative evaluation and management where conservated.

(Cabra Z, R. y col: Congenital absence of vagina. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. A case presentation and literature review. Ginec. Obst. Mex. 1998;66:354)

La agenesia congénita de vagina es una de las más angustiantes del tracto genital femenino, usualmente se descubre hasta la adolescencia presentándose como amenorrea primaria; no sólo tiene implicaciones anatómicas y fisiológicas, sino además una gran carga psicológica y moral para la paciente y su entorno familiar.^{1,3,8}

En 1829, Mayer describe hallazgos en autopsias realizadas en cuatro productos femeninos nacidos muertos; Nueve años más tarde, Rokitsky informa 19 autopsias realizadas a pacientes adultos en las cuales encontró tres casos de agenesia vaginal asociados con anomalías renales del tipo de agenesia renal unilateral.^{1,4} En 1910, Kuster describe casos similares, notando además anomalías esqueléticas. Posteriormente Hauser y col. enfatiza la importancia sobre la diferenciación entre testículo feminizante y la agenesia vaginal.^{9,13}

Es difícil establecer la incidencia real sobre agenesia congénita de vagina; dándose una cifra aproximada de 1/4000 - 1/10000 por nacimiento femenino.^{9,10} La ausencia congénita de vagina es más común que la presentación de Testículo Feminizante.² El diagnóstico del Sx Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser es diverso jugando en él un papel fundamental la radiología, el ultrasonido y la laparoscopia.¹ Existe también una clasificación de los defectos müllerianos que desarrolla un esquema de grados para cada anomalía de el cuerpo y cérvix y de útero y vagina. La clasificación (Emitida por la American Fertility Society) usualmente es posible con base en los hallazgos clínicos, ultrasonográficos, radiológicos y laparoscópicos.^{1,14}

CASO CLÍNICO.

Paciente femenina de 25 años de edad la cual ingresa al servicio de Ginecología con diagnóstico de amenorrea e infertilidad primaria. Gravida 0. Inicia vida sexual activa a los 18 años, sin control contraceptivo. Menarca: negativo. A la exploración Física: Tensión arterial (120/70, FC:80x', Temperatura 37°C. Abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin visceromegalias palpables. Peristalsis normal. Exploración ginecológica: Genitales externos de acuerdo a edad y sexo, vagina corta terminando en fondo de saco con una longitud de 4 cm, pliegues vaginales normales, no palpación de cérvix ni cuerpo uterino, anexos normales, caracteres sexuales secundarios normales. Cuenta con el antecedente de realización de ultrasonografía pélvica hace un año, sin visualización de útero y con imágenes de anexos normales.

Se realizaron los siguientes estudios y procedimientos: ultrasonido pélvico informado a nivel de la fosa ilíaca derecha estructura de forma compatible a un cuerpo uterino, midiendo 4.4 cm x 3.3 cm, en los diámetros longitudinal y transversal respectivamente. Existiendo datos compatibles con eco endometrial central. Hacia fosa ilíaca izquierda se observó otra estructura de forma similar a la descrita a la anterior, de menor tamaño midiendo 3.9 cm x 2.7 cm, igualmente con datos compatibles con eco endometrial. Se revisaron ambos anexos observándose estructuras de consistencia compatible a ovarios, de localización retrouterina en ambos lados. El ovario derecho mide 2.9 x 2.0 cm, y el ovario izquierdo mide 2.5 x 2.3 cm, siendo difícil precisar información sobre cérvix. Urografía excretora

normal. Se hizo laparoscopia diagnóstica no observándose cuerpo uterino en línea media, con presencia de estructuras rudimentarias en paredes laterales de pelvis (Figura 1). Se observó además la presencia de salpinges y ovarios en forma bilateral macroscópicamente normal (Figura 2), tomándose biopsia de ovario derecho. La evolución postoperatoria fue satisfactoria.

El informe citogenético efectuado en 20 metafases, mostró un número modal de 46 cromosomas con complemento sexocromosómico XX. No se observaron anomalías numéricas ni estructurales.

La biopsia de ovario fue normal con evidencias de ovulaciones previas y folículos en diversos estadios, progesterona sérica de 2.4 ng/ml. Estradiol sérico de 133 pg/ml. La relación de la hormona folículo estimulante y luteinizante se encontró normal.

COMENTARIO

La ausencia congénita de vagina rara vez constituye una alteración aislada y suele acompañarse de trastornos uterinos, renales y esqueléticos. La agenesia o disgenesia de la porción vaginal y uterina de los conductos de Müller, se explica por un defecto o detención en el progreso descendente normal de los conductos paramesonéfricos fusionado hacia el seno urogenital.¹ La denominación "ausencia congénita de vagina" de uso general aunque erróneo también se conoce como Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, y se refiere a la alteración caracterizada por vagina con extremo distal ciego, ausencia de la porción superior de la vagina y ausencia parcial o completa del cuello y cuerpo uterino.^{3,4,17}

Esta anomalía es rara y su frecuencia es de uno en cada 4 000- 10 000 nacimientos femeninos, que se diagnostica una vez cada 1418 ingresos hospitalarios por motivos ginecológicos.²

Las características clínicas del Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser son: a) amenorrea primaria, b)

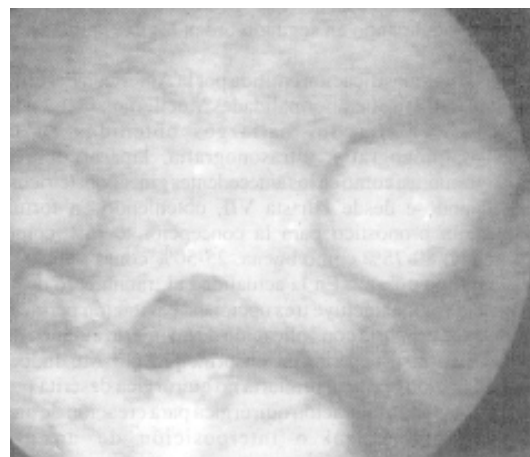


Figura 1. Vista laparoscópica de la cavidad pélvica, observándose cuerpos uterinos rudimentarios en paredes laterales y ligamentos úterosacros fusionados en línea media, con porción superior de vagina terminando en fondo de saco.



Figura 2. Se observa cuerpo uterino rudimentario izquierdo con presencia de salpinge, ovario y ligamento uteroovárico ipsilateral (A), así mismo se observan mismas estructuras del lado derecho (B).

ausencia parcial o completa de vagina, c) anomalías uterinas, d) anomalías esqueléticas, renales y de otros tipos, e) particularidades sexuales secundarias femeninas normales y f) cariotipo 46 XX². Los ovarios son normales desde el punto de vista anatómico y funcional, así que el desarrollo puberal es normal con excepción de la menarca. En 20 a 40% de los casos de agenesia uterina y vaginal ocurren anomalías de las vías urinarias. Se han descrito anomalías urológicas mayores, como riñón único, riñón pélvico, ectopia cruzada, ectopia homolateral y obstrucción ureteropélvica bilateral, motivo por lo cual toda paciente con este síndrome debe ser candidata a pielografía intravenosa⁴. Casi en 12% de las pacientes aparecen anomalías óseas de la columna vertebral¹. En la serie de Johns Hopkins, se observó inclusión lumbar del primer segmento sacro en 1/11 casos, con un total de 66% de las anomalías en esta serie se localizaban en la columna vertebral, ocupando en segundo orden las extremidades y costillas.¹³

Existe una clasificación emitida por la American Fertility Society (AFS) de las anomalías Müellerianas teniendo en consideración los hallazgos obtenidos en la histerosalpingografía, ultrasonografía, laparoscopia o laparotomía, así como en los antecedentes ginecoobstétricos, clasificándose desde I hasta VII, obteniendo en forma directa un pronóstico para la concepción: >75% como excelente, 50-75% como buena, 25-50% como regular y <25% como pobre¹⁴. En la actualidad el tratamiento de la agenesia vaginal incluye tres opciones: cavitación perineal quirúrgica primaria con aplicación de un injerto cutáneo de espesor parcial, descrito en un principio por Mc Indoe, autodilatación perineal primaria no quirúrgica descrita por Frank y segunda operación quirúrgica para creación de una bolsa labioperineal o interposición de un asa intestinal.^{5,11,12,15,17}

En el caso de nuestra revisión, la paciente cumplió con diferentes criterios de inclusión para sospecha de anomalía Müelleriana Clase I con ovarios normales. Se realizó además estudio citogenético informándose cariotipo

46 XX. Básicamente la paciente cuenta con pronóstico para concepción < 25% teniendo como opción técnicas de reproducción asistida con útero subrogado.^{7,18,19}

La ausencia congénita de útero en mujeres fenotípicamente normales se presenta en dos condiciones patológicas: Insensibilidad a los andrógenos y Agenesia Müelleriana (Sx de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser).

Clínicamente la presencia de este síndrome debe sospecharse con amenorrea primaria; la función ovárica es normal (curva de temperatura basal y progesterona sérica normales) con fenotipo femenino normal. El hallazgo de trastornos del sistema Müelleriano obliga a descartar malformaciones del tracto urinario (30%) y anomalías esqueléticas (12%), particularmente de columna vertebral. Las anomalías del tracto renal más comunes son: riñón ectópico, agenesia renal, riñón en herradura y sistema colector anómalo.

El presente informe y revisión analiza las variantes del síndrome y sus opciones terapéuticas. Desafortunadamente el pronóstico desde el punto de vista de fertilidad en esta paciente es muy pobre, reduciéndose a utilización de técnicas de reproducción asistida (FIV/TE, ICSI) con útero subrogado.

Referencias

1. Tarry WF, Duckett JW, Stephens: *The Mayer-Rokitansky Syndrome: Pathogenesis, Classification and Management*. The J Urol 1986;136:648.
2. Sweet CR, Galle PC, McRae MA, et al: *Transverse Vaginal Septum: A Diagnosis at Three Months of Age*. Adolesc Pediatr Gynecol 1990;3:35-38.
3. Evans TN, Poland ML, Bovig LR: *Vaginal Malformations*. Am J Obstet Gynecol 1981;141:910-917.
4. Fore RS, Hammond BC, Parker TR, et al: *Urologic and Genital anomalies in patients with congenital Absence of the vagina*. Obstet Gynecol 1975;46:410-415.
5. Farber M, Mitchell WG: *Surgery for congenital absence of the vagina*. Obstet Gynecol 1978;51:364-366.
6. Marchini M, Zamberletti S, Fedele L: *Scanning electron microscopic study of the endosulphix in two cases of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome*. Adolesc Pediatr Gynecol 1991;4:39-42.

7. Jones HW: *Reproductive impairment and the malformed uterus*. Fertil Steril 1981;36:137-148.
8. Poland ML, Evans TN: *Psychologic aspects of vaginal agenesis*. J Reprod Med 1985;30:340-344.
9. Shulman LP, Elias S: *Developmental abnormalities of the female reproductive tract: Pathogenesis and nosology*. Adolesc Pediatr Gynecol 1988;1:230-238.
10. Bergh PA, Breen JL, Gregori CA: *Congenital absence of the vagina the Mayer - Rokitansky - Kuster - Hauser Syndrome*. Adolesc Pediatr Gynecol 1989;2:73-85.
11. Flack CE, Barraza MA, Stevens: *Vaginoplasty: Combination therapy using labia minora flaps and lucite dilators: Preliminary report*. J Urol 1993;150:654-656.
12. Giraldo F, Gaspar D, Gonzalez C, Bengoechea M, et al: *Treatment of vaginal agenesis with vulvoperineal fasciocutaneous flaps*. Plast Reconstr Surg 1994;93:131-138.
13. Jones HW, Wnetz AC, Burnett LS: *Tratados de ginecología 11a edición*. México. Interamericana, 1991;
14. 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.
15. Yeko TR, Parsons AK, Marshall R, et al: *Laparoscopic removal of müllerian remnants in a woman with congenital absence of the vagina*. Fertil Steril 1992;57:218-220.
16. Koonings PP, Marayati LA, Schlaerth JB, Lobo RA: *Mayer-Kuster-Hauser syndrome associated with endodermal sinus tumor of the ovary*. Fertil Steril 1991;56:577-578.
17. Ruiz-Moreno JA, Márquez R, de Ibarra N, Rubio B: *Síndrome de Mayer - Rokitansky - Küster - Hauser* Anales médicos Hosp. ABC. 1979;24:122-130.
18. Acien P: *Reproductive performance of women with uterine malformations*. Hum Reprod 1993;8:122.
19. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P: *Reproductive performance of women with uterine anomalies*. Acta Obstet. Gynecol. Scand 1992;61:157.

Miomatosis uterina en la mujer en la posmenopausia tardía

DR. CARLOS MORÁN*, DR. HERNANDO A. MURILLO**,
DR. SEBASTIÁN IRIS DE LA CRUZ***, DR. EDGAR BARAHONA*,
DR. SEBASTIÁN CARRANZA-LIRA**.

RESUMEN

La miomatosis uterina es menos frecuente en la mujer mayor, y sus características clínicas e histológicas en la posmenopausia tardía son desconocidas. Los miomas uterinos se confirmaron histológicamente en 14 de 69 pacientes (20.2%) de 65 años o mayores en quienes se realizó una histerectomía vaginal. Otro grupo con miomas fue pareado por edad con el grupo de estudio. En ambos grupos, el volumen uterino y los diámetros menores del útero fueron comparados, así como la edad de la menarca, menopausia y duración de la vida menstrual. El análisis estadístico se realizó por ANOVA. Se observó, como era esperado, que los volúmenes uterinos en las mujeres con miomatosis fueron significativamente mayores ($p < 0.01$) que aquellos de las mujeres que no tuvieron miomas; sin embargo, el menor diámetro uterino no fue significativamente diferente entre ambos grupos, lo que es importante para el tratamiento quirúrgico de estas pacientes. Además, la vida menstrual de las pacientes con miomas fue significativamente mayor ($p < 0.04$) que la de aquellas mujeres sin miomatosis. En conclusión, un quinto de las mujeres de 65 años de edad o mayores pueden presentar miomas y consecuentemente un incremento en el volumen uterino, pero sin incremento en los diámetros menores. Además, la mayor vida menstrual debe reconocerse como posible factor de riesgo para la presencia de miomatosis.

(Morán, C y col: *Miomatosis uterina en la mujer en la posmenopausia tardía*. Ginec Obst Mex. 1998; 66:358)

SUMMARY

Leiomyomatosis is less frequent in old woman, and its clinical and histological characteristic in late postmenopause are unknown. Uterine leiomyomas were confirmed histologically in 14 out of 69 patients (20.2%) who were 65 or older and in whom a vaginal hysterectomy was performed. Another group without myomas was paired by age to the study group. In both groups, the uterine volume and the minor diameter of the uterus were compared, as well as age at menarche, menopause and duration of the menstrual life. Statistical analysis was done with ANOVA. It was observed, as expected, that uterine volumes of women with leiomyomatosis were significantly greater ($p < 0.01$) than those of women that did not have myomas; however, the smaller uterine diameters were not significantly different between the two groups, which is an important finding for surgical treatment of these patients. In addition, the menstrual life of patients with myomas was significantly greater ($p < 0.04$) than that of women without

Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F.
*Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva. **Sección de Ginecología Endocrina y ***Departamento de Ginecología.

leiomyomatosis. In conclusion, one fifth women 65 years old or older can present myomas and consequently an increase in uterine volume, but without increase in minor diameters. Furthermore, the greater menstrual life span must be recongnized as possible risk factor for the presence of leiomyomatosis.

(Morán C. y col: *Uterine myomatosis in late postmenopause*. Ginec Obst 1998; 66:358)

Los miomas uterinos son los tumores uterinos más frecuentes¹. En una revisión de 275 mujeres con miomatosis uterina, Parazzini et al. describieron la siguiente distribución de edad: 4.7% de 27 a 29 años; 22.5% de 30 a 39 años; 61.8% de 40 a 49 años y 10.9% de 50 a 56 años². En países industrializados, las mujeres por lo general son histerectomizadas entre los 40-50 años³, de ahí el bajo porcentaje de mujeres entre 50-56 años con miomas, y la ausencia de pacientes mayores en algunas series. En 678 mujeres en quienes se realizó histerectomía en 79% la indicación fue por miomatosis³.

Los estrógenos han sido aceptados como un factor importante en promover el crecimiento de los miomas, ya que una concentración mayor de receptores a estrógenos se ha encontrado en ellos en comparación con el miometrio normal^{4,5}. El tamaño de estos tumores varía considerablemente y ocasionalmente en algunas circunstancias un gran volumen, pero en algunos casos estos sólo pueden ser documentados por el estudio histológico⁶. A pesar de la gran cantidad de información existente sobre esta enfermedad, faltan estudios sobre su presentación en la mujer posmenopáusica. El propósito del siguiente estudio fue el analizar las características clínicas de la miomatosis uterina en pacientes mayores de 65 años en quienes se realizó histerectomía vaginal para evaluar si existían dificultades quirúrgicas adicionales en el grupo con miomas.

estática pelvi-genital. Todas las participantes referían sensación de cuerpo extraño en la vagina debido al prolapso uterino y ninguna refería síntomas relacionados a la miomatosis por sí misma. Los miomas uterinos fueron diagnosticados por examen histológico en 14 mujeres (Tabla I). El volumen uterino se midió por medio de la fórmula para cuerpos elipsoidales $\pi/6 d_1 d_2 d_3$, donde d_1 , d_2 y d_3 son los diámetros del útero⁶. El volumen de los miomas se determinó por medio de la fórmula para la esfera $4/3 \pi r^3$ donde r es el radio⁷. El volumen y el diámetro menor del útero se midieron, los cuales determinan la dificultad para la extracción del útero por la vía vaginal. Se investigó la edad de la menarca y la menopausia, y se calculó el intervalo de vida menstrual restando la edad de la menarca de aquella de la menopausia. Un grupo control de 14 mujeres de 65 años o mayores sin miomatosis uterina en quienes se realizó histerectomía vaginal fue pareado por edad al grupo de estudio.

La comparación de los volúmenes uterinos y los diámetros menores uterinos en ambos grupos de pacientes se llevó a cabo por análisis de varianza, considerando una $p < 0.05$ como diferencia significativa. Un análisis similar se utilizó para comparar la edad de la menarca y la edad de la menopausia, así como la duración de la vida menstrual en ambos grupos. El estudio fue aprobado por el comité local de ética.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio incluyó 69 mujeres de 65 años o mayores en las que se realizó histerectomía vaginal por trastornos de la

RESULTADOS

De las 69 pacientes en quienes se realizó una histerectomía vaginal, el diagnóstico de miomatosis uterina se confirmó

Tabla I
DATOS CLÍNICOS DE 14 PACIENTES EN LA POSMENOPAUSIA TARDÍA CON MIOMATOSIS

Caso	Edad (años)	Edad de la menarca (años)	Edad de la menopausia (años)	Intervalo de vida menstrual (años)	Volumen uterino (cm ³)	Tipo de mioma (*)	Volumen del mioma	Diámetro uterino menor (cm)
1	70	14	47	33	47.1	I	1.8	3
2	76	12	55	43	34.5	I	8.2	3
						S	2.6	
3	65	12	53	41	44.0	S	1.8	3
4	69	11	55	44	73.3	I	0.5	4
						S	1.8	
5	67	14	57	43	83.8	I	0.1	4
6	67	12	52	40	83.8	I	4.2	4
7	65	10	54	44	62.8	I	4.2	3
8	65	13	58	45	73.3	I	0.5	4
9	87	13	54	41	117.3	I	4.2	4
10	65	15	47	32	62.8	I	0.1	4
11	67	13	40	27	94.3	S	4.2	4
12	69	13	49	36	83.8	I	4.2	4
13	74	12	52	40	110.0	I	1.8	5
14	65	11	50	39	73.3	S	0.5	4

*I=intramural; S=submucoso; cm=centímetro; cm³=centímetro cúbico

Tabla II
DATOS CLÍNICOS DE 14 PACIENTES EN LA POSMENOPÁUSIA TARDÍA SIN MIOMATOSIS UTERINA

Caso	Edad (años)	Edad de la menarca (años)	Edad de la menopausia (años)	Intervalo de vida menstrual (años)	Volumen uterino (cm ³)	Diámetro uterino menor (cm)
1	70	15	45	30	47.1	3
2	76	14	52	38	50.3	4
3	65	13	45	32	110.0	3
4	69	13	42	29	100.6	4
5	67	14	52	38	31.4	3
6	67	11	56	45	83.8	4
7	65	14	50	36	37.7	3
8	65	16	55	39	18.8	2
9	87	17	45	28	15.7	3
10	65	11	42	31	44.0	5
11	67	14	54	40	28.2	3
12	69	15	36	21	12.5	2
13	74	12	48	36	12.5	3
14	65	11	50	39	40.8	4

cm=centímetro; cm³= centímetro cúbico

por histología solo en 14, obteniendo una frecuencia de 20.2% en este grupo de pacientes. La miomatosis fue intramural en 11 pacientes y en cinco submucosa, no se encontraron miomas subserosos. Dos pacientes tuvieron tanto miomas intramurales y submucosos. Los datos de las pacientes con miomatosis se indican en la tabla I y los de aquellas sin esta enfermedad en la tabla II. Los volúmenes uterinos en pacientes con miomatosis fueron significativamente mayores ($p<0.01$) que en aquellos sin miomas. Sin embargo, los diámetros menores del útero no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos (Tabla II).

El intervalo de vida menstrual en mujeres con miomatosis fue significativamente mayor ($p<0.04$) que en aquellas sin miomas, sin embargo no hubo diferencia significativa en la presentación de la menarca y menopausia entre ambos grupos (Tabla III).

COMENTARIO

La información acerca de la miomatosis en la posmenopausia tardía es escasa. En el presente estudio, fueron más frecuentes los miomas intramurales, como lo han informado otros centros^{1,2}. Algunos autores, tales como Stovall y Schneider indican el uso del ultrasonido cuando se encuentra un útero

cuyo volumen es mayor de 300 ± 20 cm³, y realizan una histerectomía vaginal en aquellos pacientes cuyo útero tiene un volumen menor de 250 ± 30 cm³.⁸⁻¹⁰ En el presente trabajo se observó que el mayor tamaño uterino fue 117.3 cm³, lo cual no dio dificultades adicionales para la cirugía en estas pacientes.

En la mujer posmenopáusica no es útil el tratamiento con análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa) debido a que la producción de estrógenos ováricos ha cesado, lo cual es diferente a la mujer en edad reproductiva, en la cual la administración de GnRHa bloquea la producción de estrógenos y los miomas disminuyen su tamaño^{8,9}.

Debe hacerse notar que el grupo con miomatosis uterina presentó en promedio una menarca más temprana y/o una menopausia más tardía, por lo que hubo mayor intervalo de vida menstrual y un influjo estrogénico mayor. Ya que se conoce que la concentración de receptores a estrógenos es mayor en los leiomiomas que en el miometrio normal^{4,5}, los pacientes con un influjo estrogénico mayor secundario a una vida menstrual mayor estarán más propensos a presentar miomas.

En conclusión, aunque los volúmenes uterinos de las mujeres posmenopáusicas con miomas son obviamente

Tabla III
ANÁLISIS DE DATOS GENERALES EN GRUPOS CON Y SIN MIOMATOSIS UTERINA

	Sin miomas N=14	Con miomas N=14
Edad de la menarca (años)	12.5 ± 1.3 (10-15)	13.6 ± 1.9 (11-17)
Edad de la menopausia (años)	51.6 ± 4.7 (40-58)	48.0 ± 5.7 (36-56)
Intervalo de vida menstrual (años)	39.1 ± 5.3 (27-45)*	34.4 ± 6.2 (21-45)*
Volumen uterino (cm ³)	74.6 ± 23.7 (34.5-117.3)**	45.2 ± 31.7 (12.5-110.0)**
Diámetro uterino menor (cm)	3.8 ± 0.6 (3-5)	3.3 ± 0.8 (2-5)
Volumen del mioma (cm ³)	2.6 ± 2.3 (0.1-8.2)	

Los resultados expresan medias ± desviación estándar e intervalos

* $p<0.04$, ** $p<0.01$

cm= centímetro; cm³= centímetro cúbico

mayores que aquéllos de las mujeres sin ellos, el menor diámetro de las piezas quirúrgicas fue similar en los dos grupos, lo que implica que el volumen mayor no representó dificultad adicional para la extracción uterina por el campo quirúrgico vaginal. En suma, un hallazgo interesante fue el que hubo un mayor intervalo de vida menstrual en las mujeres con miomatosis, comparado con aquéllas sin estos tumores.

REFERENCIAS

1. Buttram VC, Reiter RC. *Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management*. Fertil Steril 1981;36:433-5.
2. Parazzini P, Vecchia C La, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. *Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids. A case control study*. Obstet Gynecol 1988;72:853-7.
3. Nulborst-Böös J, Fuchs T, Schoultz B von. *Consumer's attitude to hysterectomy. The experience of 678 women*. Acta Obstet Gynecol Scand 1992;71:230-4.
4. Otuju JA, Buttram VC, Besch NF, Besch PK. *Unconjugated steroids in leiomyomas and tumor-bearing myometrium*. Am J Obstet Gynecol 1982;143:130-3.
5. Rein MS, Friedman AJ, Stuart JM, MacLaughlin DT. *Fibroid and myometrial steroid receptors in women treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate*. Fertil Steril 1990;53:1018-23.
6. Friedman AJ, Daly M, Joneau-Norcross M, Rein MS. *Predictors of uterine volume reduction in women with myomas treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist*. Fertil Steril 1992;58:413-5.
7. Friedman AJ, Barbieri RL, Benacerraf BR, Schiff I. *Treatment of leiomyomata with intramuscular or subcutaneous leuprolide, a gonadotropin-releasing hormone agonist*. Fertil Steril 1987;48:560-4.
8. Stovall TG. *Gonadotropin-releasing hormone agonists: utilization before hysterectomy*. Clin Obstet Gynecol 1993;36:642-9.
9. Schneider D, Golan A, Bukovsky I, Pansky M, Caspi E. *GnRH analogue-induced uterine shrinkage enabling a vaginal hysterectomy and repair in large leiomyomatous uteri*. Obstet Gynecol 1991;78:540-1.
10. Gitsch G, Berger E, Tatra G. *Trends in thirty years of vaginal hysterectomy*. Surg Gynecol Obstet 1991;172:207-10.

Trastornos fibroquísticos de la mama

DR. KONSTANTINOS TSEROTAS* DR. CARLOS MORÁN VILLOTA **

RESUMEN

Los trastornos fibroquísticos de la mama constituyen una entidad clínica sin una etiopatogenia clara, aunque se presume que son ocasionados por el estímulo estrogénico persistente, pero hay otras hipótesis relacionadas a la ingesta de grasas saturadas y las metilxantinas. Su diagnóstico se basa en la presencia de dolor y nodularidad, principalmente antes de la menstruación. Las medidas generales como el evitar las metilxantinas, la reducción de peso y el sostén adecuado son eficaces, pero en algunos casos se requiere una biopsia para descartar otros problemas y tratamiento farmacológico como el danazol, tamoxifeno o bromocriptina.

(Tserotas, K. y col: *Trastornos fibroquísticos de la mama*. Ginec Obst Mex 1998; 66: 362)

SUMMARY

The fibrocystic changes of the breast constitutes a clinical entity that has no clear etiopathogeny, although it is thought that the persistent estrogenic stimulus may be the cause, but there are other hypothesis related to consumption of saturated fats and use of methylxantines. The diagnosis is based on the presence of breast pain and nodularity, usually before the onset of menses. General measures, as avoidance of methylxantines, lower body weight and a firm brassiere are efficacious but some cases require biopsy to discard other problems and use of pharmacologic therapy as danazol, tamoxifen, or bromocriptine.

(Tserotas, K. y col. *Breast fibrocystic changes*. Ginec Obst Mex 1998;66:362)

El tejido mamario se desarrolla a partir de un repliegue embrionario del ectodermo denominado cresta mamaria. Las mamas son derivados cutáneos altamente especializados que evolucionan a partir de glándulas sudoríparas¹. Los estrógenos son el principal estímulo para el desarrollo de la mama en la pubertad y además estimulan la proliferación del epitelio ductal. La progesterona determina el crecimiento del sistema alveolar y la prolactina el crecimiento estructural y la diferenciación secretora. El desarrollo de receptores para los estrógenos no sucede en ausencia de prolactina. Para que ocurra la diferenciación total y completa de la mama se necesita de

los efectos de otras hormonas como insulina, cortisol, tiroxina y hormona del crecimiento².

En los últimos quince años se ha aconsejado abandonar el término "enfermedad fibroquística" y sustituirlo por el "trastorno fibroquístico" para reflejar de manera más exacta los cambios mamarios^{3,4}. Los factores patológicos de riesgo más importantes son el grado y la naturaleza (típica o atípica) de la proliferación epitelial. Las únicas tres condiciones consideradas premalignas son la hiperplasia epitelial atípica, la hiperplasia lobular atípica y la papilomatosis difusa con atipias⁵. La gran mayoría de los casos no tienen riesgo aumentado para desarrollar cáncer de mama.

*Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá.

**Jefe de la Sección de Ginecología Endocrina, Hospital "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social.

La frecuencia de los trastornos fibroquísticos aumenta con la edad, siendo aproximadamente de 10% en mujeres menores de 21 años, aumentado a 25% en los años fértiles y hasta 50% en la perimenopausia^{3,7}. Parece que es más común en las mujeres nulíparas en comparación con las multíparas. Las mujeres con menarca precoz, menopausia tardía y ciclos anovulatorios o irregulares parecen tener mayor frecuencia de trastornos fibroquísticos que la esperada.

Los trastornos fibroquísticos suelen ser bilaterales, principalmente en los cuadrantes superoexternos, que tienen la mayor cantidad de tejido glandular, encontrándose nodularidad difusa. El tamaño de la mama y los síntomas aumentan durante la fase lútea del ciclo⁸. La paciente manifiesta dolor de intensidad variable y sensación de repleción mamaria. El examen revela hipersensibilidad, pueden haber nódulos quísticos bien delimitados, poco móviles o áreas de condensación. La descarga por el pezón más común es la serosa y ocasionalmente puede ser amarillenta, verdosa o grisácea⁹.

La aspiración con aguja de los quistes revela un líquido turbio, no hemorrágico¹⁰. Los cambios histológicos representan proliferación epitelial dentro del sistema ductal y fibrosis del estroma. La fibrosis contribuye a la formación de quistes al causar obstrucción de los conductos y retención de secreciones alveolares. Las formaciones quísticas ocurren en 20 a 40% de las mujeres con trastornos fibroquísticos¹⁰.

Etiopatogenia

La causa exacta se desconoce. Se ha postulado que está involucrado un exceso relativo de estrógenos, quizás una producción aumentada de estrógenos o una respuesta tisular exagerada a un nivel normal^{1,7}. Por otra parte, puede deberse a una deficiencia relativa de progesterona¹¹. En algunos estudios se ha encontrado que hasta el 70% de las pacientes con cambios fibroquísticos tienen deficiencia de cuerpo lúteo, irregularidad de la ovulación o anovulación. Este exceso relativo de estrógenos o deficiencia de progesterona provocan una marcada proliferación de los tejidos conectivo y epitelial⁷. La prolactina puede estar ligeramente aumentada hasta en un tercio de las pacientes pero esta hormona no se considera como un factor causal consistente³. Las hormonas tiroideas aumentan la sensibilidad del tejido mamario a los estrógenos, pero se ha observado la presencia de trastornos fibroquísticos en hiper e hipotiroidismo, por lo que la función tiroidea no parece causar estos cambios³. En algunos estudios se ha demostrado que las pacientes con síntomas graves, tienen niveles aumentados de globulina transportadora de esteroides sexuales y se puede esperar como resultado un balance de estrógeno/andrógeno hacia un estado de hiperestrogenismo en los órganos blanco¹². Sin embargo, los niveles circulantes de hormonas, estrógenos y progesterona, en las pacientes con mastalgia cíclica son normales al igual que el nivel de sus receptores mamarios. Luego, la atención se ha dirigido hacia las teorías de sensibilidad alterada de los receptores³. Las pacientes con mastalgia cíclica tienen un aumento en la proporción plasmática de los ésteres de los ácidos grasos saturados (palmitico y esteárico) mientras que los niveles de los poliinsaturados (enoleico, dihomogamalenolénico y

araquidónico) están disminuidos. El aumento en la saturación está asociado con el aumento de la afinidad hacia los receptores. Entonces, los factores que alteran esta relación, disminuyendo los ácidos grasos saturados, pudieran ser útiles en el manejo de la mastalgia¹.

El papel de las metilxantinas es objeto de controversia dentro de la etiopatogenia. Las metilxantinas actúan como inhibidores competitivos de la enzima que rompe la adenosina monofosfato cíclica y guanosina monofosfato cíclica. Se considera que el aumento de los monofosfatos intracelulares estimulan a la proteína cinasa y ésta hace proliferar el tejido mamario quístico⁷. Las metilxantinas se encuentran en el té, café, chocolate, bebidas de cola, entre otras³.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el síntoma principal que es el dolor¹. Este dolor característicamente empieza en la fase lútea y continúa hasta el inicio de la menstruación. La sensibilidad exagerada es otro de los síntomas importantes⁷. El dolor está relacionado al edema que ocurre en el estroma mamario y el volumen mamario aumenta entre 10-15%. El dolor está relacionado a irritación de las raíces nerviosas en el tejido conectivo edematoso de la mama, específicamente por la presión de los ductos dilatados y los quistes adyacentes al tejido. Otro elemento importante es la presencia de nodularidad difusa, frecuentemente localizada en el cuadrante superoexterno de la mama. El mejor momento para examinar la mama es entre los días 7 y 9 del ciclo, porque es cuando está menos congestionada.

El diagnóstico se puede corroborar mediante la realización de ultrasonido, mastografía, aspiración con aguja fina y biopsia, pero este examen es más usado para descartar otros problemas en una área sospechosa³.

TRATAMIENTO

Aspectos Generales

Educación

La primera línea de manejo es la afirmación a la paciente de que no tiene cáncer³. Se le debe mencionar que el ligero dolor se presenta frecuentemente en algunas mujeres y que esto raramente es un signo inicial de cáncer^{1,3}. Se ha encontrado que hasta 85% de las pacientes tuvieron alivio leve o no le dieron mayor importancia al dolor cuando se les confirmó que no tenían cáncer¹⁴. Es muy importante no sugerirle a la paciente que los síntomas son inexistentes o imaginarios³.

Hay una marcada variación en la sintomatología y por ende hay múltiples sugerencias en el tratamiento³. Debido a esto el efecto placebo de cualquier terapia es del orden de 20%³.

Inicialmente hay que educar a la paciente sobre el autoexamen mamario. Luego debe poner cuidado a los síntomas, en el momento en que aparecen y cuales condiciones los empeoran. Además debe incluir aquellas medidas que le lleven a un alivio de los síntomas³. Las pacientes con sintomatología leve pueden tener resultados favorables rápidamente, pero el manejo de aquellas que tienen sintomatología grave asociada a la presencia de quistes es más difícil y los resultados se verán hasta después de por lo menos cuatro meses³.

El tratamiento se dirige fundamentalmente a detener la progresión y aliviar los síntomas. El médico debe aconsejar a las pacientes utilizar un sostén justo a la medida con tirantes de tela, no elástico, ropas livianas y holgadas. El sostén es importante y debe utilizarse durante todo el día^{3,8} y en la noche de ser posible. Este mejora el soporte de la mama, evitando que esté péndula, reduce la tensión en los ligamentos de soporte de la mama y concomitantemente puede reducir la respuesta inflamatoria y el edema del parénquima mamario⁷.

Dieta

Como se ha mencionado, las metilxantinas (cafeína y teofilina) y la nicotina han sido implicadas en la etiopatogenia de los trastornos fibroquísticos^{7,15,16} aunque los datos disponibles no son concluyentes. Aquellas pacientes con restricción estricta de las metilxantinas tienen una disminución entre 60-65% de los síntomas (mastalgia)¹⁶ y en algunas también disminuye la secreción característica³. Al parecer es razonable e inocuo aconsejar a las pacientes sintomáticas reducir su ingesta de metilxantinas (café, chocolate, té)⁸ y abstenerse de fumar. Se han informado series de hasta 65% de efectividad con estas medidas.

También hay que realizar cambios en la dieta, reduciendo la ingesta de grasas a 15% y aumentando la de carbohidratos a 65%, pero conservando su peso adecuado. Se ha mencionado, que esto puede prevenir el riesgo de cáncer¹⁷.

Fármacos

Vitaminas

Se ha observado cierta eficacia con la vitamina E pero en estudios pequeños y muchos de los datos son controvertidos. La vitamina E funciona como un antioxidante. También regula la síntesis de proteínas y enzimas específicas. Se ha informado que reduce el riesgo de aterosclerosis y enfermedad vascular coronaria al aumentar las lipoproteínas de alta densidad y disminuir las de baja densidad. La vitamina E parece ser efectiva en el control de la mastalgia por un mecanismo relacionado al metabolismo de los lípidos⁷. Otros estudios no apoyan el uso de la vitamina E, encontrando que no tiene beneficios significativos, aunque se ha encontrado que reduce los niveles plasmáticos del sulfato de dehidroepiandrosterona³.

Según algunos autores la vitamina A ha sido beneficiosa en más de 50% de los casos¹. Con las dosis diarias de 150000 UI, los efectos colaterales fueron leves; sin embargo, 25% de las pacientes requieren ajuste de la dosis o suspensión de la vitamina A a causa de la toxicidad. Los estudios han sido pequeños y los resultados necesitan ser corroborados. Su recomendación no puede hacerse en vista de la falta de datos confiables³.

Diuréticos

El uso de diuréticos (como las tiacidas) tiene aparentemente un efecto puramente sintomático. Puede ser utilizado durante los dos o tres días previos al inicio de la menstruación, con resultados variables^{3,7,8}.

Esteroides Sexuales

Anticonceptivos Orales

Se ha publicado que los anticonceptivos orales son efectivos hasta en el 90% de las mujeres dentro de los tres a seis meses

de la iniciación del tratamiento⁷. Las ventajas adicionales incluyen la protección contra el desarrollo de fibroadenomas e hiperplasia atípica. El 30 a 40% de las pacientes experimentan recidiva de los síntomas luego de su suspensión. Los investigadores consideran que su efecto está basado en la reducción de la producción de estradiol ovárico con alteración en la proporción de los receptores estrogénicos de la mama por el componente progestacional³. La mayoría de los estudios ha determinado que el uso de anticonceptivos orales por un período de dos a cuatro años está asociado a una disminución en la frecuencia de los trastornos fibroquísticos de la mama y esto debido a su contenido de progestágenos⁷.

Progestágenos

Pueden ser útiles en aquellas pacientes con deficiencia de fase lútea⁷. Se ha informado que una dosis de 5 a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona desde el día 16 al 25 del ciclo menstrual es efectiva hasta en el 85% de las pacientes tratadas. Este tratamiento se puede mantener de nueve a doce meses. Aproximadamente el 40% de las pacientes experimentan recidiva luego de la suspensión de la medicación⁷. Hay estudios donde se demuestra que el uso de progesterona no es más efectiva que el placebo cuando se administra en crema vaginal o por vía oral¹⁸.

También se ha utilizado acetato de noretisterona con resultado similares a los anteriores. Hay disminución importante del flujo sanguíneo en el tejido mamario a dosis de 5 mg por día y mayor aún a 10 mg por día¹⁹. Dentro de los efectos adversos tenemos que puede empeorar la epilepsia, migraña, depresión y alterar a la lipoproteínas aumentando a las de baja densidad⁹. Actualmente están en investigación los 19-norpregnanos con eficacia similar pero sin efectos en los lípidos⁹.

Inhibidores de los esteroides sexuales

Danazol

Es el fármaco de elección en los casos graves de los trastornos fibroquísticos de la mama^{7,8}.

El danazol es un derivado androgénico antigonadotrópico, que previene el pico de las hormonas estimulante del folículo (FSH) y luteinizante (LH) en la mitad del ciclo. Puede reducir el estímulo hormonal de la mama a través de la supresión de las gonadotropinas, de la inhibición enzimática de la síntesis de esteroides sexuales y por unión competitiva con los receptores de los esteroides sexuales³. Esto lleva a un estado de hipogonadismo, lo cual se considera que beneficia a la paciente con trastornos fibroquísticos.

Usualmente se administra en dosis de 50 a 400 mg/día por dos a seis meses. Se han administrado dosis de hasta 600 mg/día²⁰. La nodularidad disminuye en 47% en aquellas que usen 200 mg/día por seis meses y hasta 75% en las que usan 400 mg/día por el mismo tiempo³. También se ha informado la administración de danazol a 400 mg/día por dos meses y luego a 200 mg/día por otros cuatro meses con mejoría de los síntomas en 79%, la mayoría manteniéndose asintomática por un año al suspender la terapia²¹.

Los efectos colaterales están relacionados con las dosis e incluyen irregularidades menstruales y amenorrea, aumento

de peso en 45% de los casos, acné en 15%, hirsutismo en 5%, y raramente cambios de la voz. Otros efectos colaterales son sofocos, vaginitis atrófica, hipertensión y disfunción hepática (ictericia colestásica). Su uso está contraindicado en el embarazo, enfermedades hepáticas, renales, cardíacas y en los casos de sangrado uterino anormal sin diagnóstico. Con el uso del danazol la efectividad oscila entre 70 y 90% de las pacientes⁸; sin embargo, los síntomas pueden retomar luego de su suspensión, hasta 67%¹.

Bromocriptina

La bromocriptina es un inhibidor de la secreción de prolactina. Se ha descubierto que la prolactina plasmática está levemente aumentada en cerca de 30% de las mujeres con trastornos fibroquísticos de la mama¹. Dado que la mayoría de las pacientes tienen niveles normales, su papel en la etiopatogenia de esta patología no es claro. Un mecanismo de acción alternativo puede estar relacionado con los cambios secundarios de progesterona sérica¹.

La dosis recomendada es de 2,5 a 5,0 mg/día. Entre 60 y el 80% de las pacientes experimentarán mejoría subjetiva y objetiva. Los efectos colaterales incluyen náuseas, cefalea y vértigo. Además pueden presentarse congestión nasal, hipotensión postural, constipación, resequecedad bucal, vasoespasmo digital y hasta edema, sangrado gastrointestinal y raramente psicosis⁹. Se desconoce el impacto de la administración a largo plazo^{1,3,7}. En un estudio multicéntrico europeo²¹ se observó mejoría en 54% de las pacientes, pero con efecto placebo de hasta 19% y abandono del tratamiento en 36% por los efectos secundarios.

También hay estudios con lisuride con efectos similares²¹, pero por su actividad serotoninérgica puede producir una mayor incidencia de somnolencia⁹.

Tamoxifeno

Previene la captación de estradiol por los receptores de estrógeno en particular en los tejidos mamario y uterino. Se

absorbe por vía oral y el pico de concentración se obtiene a las tres horas. Se utilizan en los casos de cáncer de mama y de mastalgia cíclica. Parece ser tan efectivo como el danazol, pero quizás con menos efectos colaterales³. Se ha visto hasta 70% de mejoría en algunos estudios^{7,24}.

Los efectos adversos están relacionados con la dosis. Las tasas de recidiva no parecen depender de la dosis. Con dosis de 10 a 20 mg/día, se ha comunicado recidiva de 50% para ambos grupos cuando fueron tratados por tres meses³ y el aumento de duración del tratamiento no alteró los resultados. Los efectos colaterales incluyen irregularidad menstrual, bochornos, náuseas hasta vómitos. Los efectos colaterales poco frecuentes son la hipercalcemia, edema periférico, anorexia, depresión, embolismo pulmonar, lipotimias, cefalea, trombocitopenia leve, leucopenia, cataratas, cambios corneales y retinopatía. Inicialmente, el tamoxifeno puede estimular la ovulación, por lo cual, es necesario prevenir el embarazo con medidas anticonceptivas.

El 4-hidroxitamoxifén para uso tópico tiene buena absorción pero todavía no se recomienda su uso hasta obtener estudios a largo plazo⁹.

Gestrinona

Su uso se origina de la consideración de una dominancia del estímulo estrogénico. Se ha recomendado por sus efectos androgénicos, antiestrogénicos y antiprogesteronales. La dosis recomendada es de 2,5 mg dos veces por semana por tres meses con mejoría de 41%²² pero con efecto placebo de 14%⁸.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

Hay estudios en donde los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas utilizada por tres a seis meses en pacientes con trastornos fibroquísticos obtuvieron mejoría clínica y radiológica cuando era refractaria a otros tratamientos hormonales²⁶. Se ha inducido hipoestrogenismo con goserelina con buenos resultados. También se ha

Tabla I
TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS FIBROQUÍSTICOS DE LA MAMA

Medidas Generales	
	Educar a la paciente en el autoexamen mamario
	Anotar los síntomas principales, sus características y ciclicidad
	Sostén firme
	Eliminar metilxantinas
	Disminuir la grasa de la dieta y aumentar la proporción de ácidos grasos poliinsaturados
Fármacos	
	Vitaminas
	Diuréticos
Esteroides Sexuales	
	Anticonceptivos orales con dosis baja de estrógenos
	Progestágenos
Inhibidores de Esteroides Sexuales	
	Danazol
	Tamoxifén
	Gestrinona
	Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas
	Bromocriptina
Medidas quirúrgicas	
	Aspiración del quiste
	Biopsia
	Exéresis
	Resección parcial de tejido mamario

utilizado el acetato de leuprolide con similares resultados²⁷. Hay que tener en cuenta los efectos secundarios, entre ellos la pérdida ósea, cuando se administra por más de seis meses, especialmente en mujeres jóvenes. También se pueden presentar vómitos, constipación y broncoespasmo⁹.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Aunque durante unos años hubo controversia sobre la cirugía profiláctica hoy sólo se reserva para aquellas pacientes con muy alto riesgo de cáncer de mama³. Hay un pequeño grupo de mujeres que tienen dolor incapacitante y que no presentan mejoría con ningún tratamiento. En estas pacientes, como en aquellas con historia de múltiples biopsias o con evidencia de una lesión precancerosa, la resección parcial de la glándula está indicada⁷. Si un nódulo persiste en la mama, se recomienda su excisión⁷. No obstante los hallazgos ultrasonográficos y mastográficos, es prioritario descartar la presencia de cáncer. Si se aspira un quiste en dos ocasiones y éste reaparece hay que extirparlo³.

Los cambios fibroquísticos de la mama continúan siendo un reto para el médico. Hay múltiples opciones para su tratamiento (tabla I) y siempre hay que optar, inicialmente, por un manejo conservador, aunque se debe extirpar al nódulo persistente aún con una mastografía negativa. Dentro de las múltiples posibilidades terapéuticas hay que recordar la alta incidencia del efecto placebo. El lugar de la biopsia excisional es importante y se mantiene como obligatoria en la evaluación de los problemas de las mamas con cambios fibroquísticos.

REFERENCIAS

1. Runowicz CD: *Benign breast disease and the detection of malignant tumors*. En: Copeland LJ, Jarrell Jf, Mc Gregor JA, eds *Textbook of Gynecology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993:820-831.
2. Birkenfeld A, Kase NG: *Functional anatomy and physiology of the female breast*. Obstet Gynecol Clin North Am 1994;21:433-443.
3. Drukker BH: *Fibrocystic change of the breast*. Clin Obstet Gynecol 1994;37:903-915.
4. Love SM, Gelman RS, Silen S: *Fibrocystic "disease" of the breast-a non-disease*. N Engl J Med 1982;307:1010-1014.
5. Hutter RVP: *Goodbye to "fibrocystic disease"*. N Engl J Med 1985;312:179-181.
6. Dupont WD, Page DL: *Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease*. N Engl J Med 1985;312:146-151.
7. Fiorica JV: *Fibrocystic changes*. Obstet Gynecol Clin North Am 1994;21:445-452.
8. BeLieu RM: *Mastodynia*. Obstet Gynecol Clin North Am 1994;21:461-477.
9. Struk-Ware R: *Disorders of the Breast*. En: Ginsburg J, ed. *Drug Therapy in Reproductive Endocrinology*. New York: Arnold-Oxford University Press, 1996.
10. LiVolsi VA, Stadel BV, Kelsey JL, Holford TR, White C: *Fibrocystic disease in oral contraceptive users. A histopathological evaluation of epithelial atypia*. N Engl J Med 1978;299:381-385.
11. Golinger RC: *Hormones and the pathophysiology of fibrocystic mastopathy*. Surg Gynecol Obstet 1978;146:273-285.
12. Carlström K, Döberl A, Gershagen S, Rannevik G, Rasmussen T, Tobiansen: *Elevated peripheral levels of androgens and of some steroid sensitive plasma proteins in patients with severe fibrocystic breast disease*. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1984;123:157-158.
13. Preece PE, Baum M, Mansel RE, Webster DJT, Forti RW, Gravelle IH, Hughes LE: *Importance of mastalgia in operable breast cancer*. Br Med J 1982;284:1299-1300.
14. Pye JK, Mansel RE, Hughes LE: *Clinical experience of drug treatment for mastalgia*. Lancet 1985;2:373.
15. Brooks PG, Gart S, Heldfond AJ, Margolin ML, Allen AS: *Measuring the effect of caffeine restriction on fibrocystic breast disease*. J Reprod Med 1981;26:279-282.
16. Lubin F, Ron E, Wax Y: *A case-control study of caffeine and methylxanthines in benign breast disease*. JAMA 1985;253:2388.
17. Howe G: *High fat diets and breast cancer risk: The epidemiologic evidence (editorial)*. JAMA 1992;268:2080-2081.
18. McFadyen JJ, Raab GM, MacIntyre CC, Forrest APM: *Progesterone cream for cyclic breast pain*. Br Med J 1989;298:931.
19. Madjar H, Vetter M, Prompeler H, Breckwoldt M, Pfeleiderer A: *Doppler measurement of breast vascularity in women under pharmacologic treatment of benign breast disease*. J Reprod Med 1993;38:935-940.
20. Nezhai C, Asch RH, Greenblatt RB: *Danazol for benign breast disease*. Am J Obstet Gynecol 1980;137:604-607.
21. Andrews WC: *Hormonal management of fibrocystic disease of the breast*. J Reprod Med 1990;35(1 Suppl): 87-90.
22. Mansel RE, Dogliotti L: *European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia*. Lancet 1990;35:190-193.
23. López-Rosales C, Romero-Espinoza RE, Juárez-Vázquez J: *Tratamiento de la enfermedad fibroquística de la mama con fisuride*. Ginecol Obstet Mex 1991; 59:358-361.
24. Fentiman IS, Calefi M, Brame K, Chaudary MA, Hayward JL: *Double-blind-controlled trial of tamoxifen therapy for mastalgia*. Lancet 1986;1:287-288.
25. Paters F: *Multicentre study of gestrinone in cyclic breast pain*. Lancet 1992;339:205-208.
26. Sismondi P, Biglia N, Giall M, Defabiani E: *GnRH analogs in benign breast disease and breast cancer chemoprevention. A challenge for the year 2000*. Eur J Gynecol Oncol 1994;15:108-114.
27. Richardson MR, Njemanze J: *Management of severe fibrocystic disease of the breast with leuprolide acetate*. Fertil Steril 1990;54:942-943.

Alteraciones de los sexocromosomas y su relación con los trastornos de la reproducción

DRA. MA. DEL ROCIO BAEZ-REYES, M. EN C. DORA GILDA MAYEN-MOLINA,
BIOL. MARIA DE JESÚS ZAVALA-ABREU, DR. RICARDO JUAN GARCÍA-CAVAZOS

RESUMEN

Las alteraciones cromosómicas explican un tercio de la etiología genética de los trastornos de la reproducción; el objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de las alteraciones de los sexocromosomas (SC) en población mestiza con amenorrea, esterilidad e infertilidad en el Instituto Nacional de Perinatología. Se realizaron estudios citogenéticos en el laboratorio de Genética en muestras de sangre periférica del 1 de enero de 1984 al 31 de diciembre de 1995, con indicación de amenorrea, esterilidad, infertilidad o antecedente de hijo con defecto congénito sugestivo de cromosomopatía y se correlacionaron con los hallazgos clínicos. Se revisaron las fórmulas cromosómicas de 3,201 cariotipos realizados en sangre periférica; se detectaron 61 pacientes con alteración de los sexocromosomas, predominando los mosaicos. Las alteraciones de SC se encontraron en 1.5 % de las pacientes estudiadas y deben considerarse dentro de la etiología al estudiar esterilidad e infertilidad.

(BR, MR y col: *Alteraciones de los sexocromosomas y su relación con los trastornos de la reproducción*. Ginec. Obst. Mex. 1998; 66:367)

SUMMARY

One third of the reproductive failure with genetic aetiology are explained by chromosomal rearrangements; the purpose of the study was to found the frequency of sexochromosome anomalies in mexican population with amenorrhea, sterility or infertility at the National Institute of Perinatology. We realized cytogenetic studies at the Genetics' laboratory in blood samples from 1st january 1984 to 31th december 1995, with the next indications: amenorrhea, sterility, infertility and history of congenital defects that suggest chromosomal anomalies and correlated with the clinical findings. From 3,201 cytogenetic studies we performed in peripheral blood samples, we detected 61 patients with anomalies of the sexochromosomes predominantly mosaics. We found sexochromosome rearrangements in 1.5% of the patients studied, so it's important to consider this aetiology in the study of infertility and sterility.

(BR, MR y col: *Sexochromosomes alterations and their relation with reproduction failure*. Ginec. Obstet. Mex. 1998; 66:367)

Los factores genéticos explican el 33% de los trastornos de la reproducción (amenorrea primaria o secundaria, infertilidad y esterilidad), de los cuales una tercera parte tienen origen cromosómico.¹ En México se calcula una frecuencia de 11% de anomalías cromosómicas en los pacientes con trastornos reproductivos, entre los que se incluyen las alteraciones de los cromosomas sexuales.²⁻³

Los productos de la concepción con síndrome de Turner 45,X terminan en aborto en 99% de las ocasiones; mientras que algunas variantes, como el mosaicismo del cromosoma X, sobreviven, cursan con fenotipos variables y se asocia con aborto recurrente o alteraciones cromosómicas en su descendencia, en particular con trisomía 21. En el estudio de mujeres estériles, el síndrome de Turner o sus variantes corresponden a 38% de los casos con alteración cromosómica.^{4,6}

En varones referidos por azoospermia, el síndrome de Klinefelter presenta una frecuencia de 12-20%.^{2,7}

El objetivo del trabajo fue conocer la frecuencia de las alteraciones de los sexocromosomas (SC) en una muestra de pacientes mexicanos con trastornos de la reproducción.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron los resultados (fórmulas cromosómicas) de los estudios citogenéticos realizados en el laboratorio de Genética del Instituto Nacional de Perinatología en muestras de sangre periférica de pacientes adultos.

Se identificaron aquellos portadores de alteración de SC: aneuploidía (fórmula cromosómica cuyo número modal no es múltiplo del número haploide 23), alteraciones estructurales (deleción, duplicación, inversión, translocación, isocromosoma, etc.) y mosaicos (presencia en un mismo individuo de dos o más líneas celulares) de los cromosomas X y Y. Se excluyeron los casos portadores de

polimorfismos (variantes normales) y anomalías de célula única (evento "in vitro").

A todos los pacientes se les realizó cariotipo en linfocitos de sangre periférica con bandas GTG (bandas G tratadas con tripsina y evidenciadas con Giemsa), con un promedio de células analizadas de 49 (rango 15 a 100); en los casos que mostraron anomalías en las primeras 15 células analizadas se extendió el análisis hasta llegar a un total superior a 25 células. En 10 pacientes se realizó cariotipo en fibroblastos de piel extraída por biopsia. Finalmente se revisaron los expedientes clínicos de los portadores en busca de historia familiar de malformaciones, abortos pérdidas fetales, esterilidad, determinaciones hormonales, estudios de gabinete (ultrasonografía, laparoscopia, etc), árbol genealógico y exploración física.

RESULTADOS

Del 1 de enero de 1984 al 31 de diciembre de 1995 se proporcionó asesoramiento genético a 5,720 parejas con trastornos de la reproducción, de las cuales 2,706 individuos fueron candidatos a estudio citogenético (845 por infertilidad, 89 por esterilidad, 111 por amenorrea y 1661 por antecedente de malformaciones).

Los trastornos de la fertilidad (amenorrea primaria o secundaria, esterilidad e infertilidad) fueron la indicación del estudio en 1045 casos (38.62%), de los cuales 203 mostraron anomalías (147 de autosomas y 56 sexocromosomas).

En dos mujeres se encontró la línea cromosómica anormal en fibroblastos extraídos de piel, el resto fueron normales.

La indicación del estudio citogenético más frecuente en las mujeres con anomalías de sexocromosomas fue la infertilidad y en varones la azoospermia. (Tablas I y II).

La edad de las mujeres (n=48) fue en promedio de 32 años

Tabla I.
ALTERACIONES DE CROMOSOMAS SEXUALES EN MUJERES EN RELACIÓN
A LA INDICACIÓN DE ESTUDIO

Indicación	No. Pacientes estudiados	No. Pacientes con alteración (%)
Infertilidad*	845	31 (3.7)
45,X/46, XX		9
46, XX/47, XXX		7
45, X/46, XX/47, XXX		15
Esterilidad	89	5 (5.6)
45, X/46, XX		1
46, XX/47, XXX		1
45, X/46, XX/47, XXX		3
Amenorrea Primaria	86	5 (5.8)
45, X		2
45, X/46, XX		3
Amenorrea Secundaria	25	3 (12.0)
45, X/46, XX		2
46, XX/47, XXX		1
Otras causas	1661	4 (0.2)
45, X/46, XX		2
45, X/46, XX/47, XXX		2

*Infertilidad: dos o más pérdidas gestacionales (aborto, óbito, muerte neonatal temprana)

Tabla II
ALTERACIONES DE CROMOSOMAS SEXUALES
EN VARONES

Indicación de estudio	(porcentaje)	Cariotipo	Linfocitos
Azoospermia	47.XXY		
Azoospermia	47.XXY		
Azoospermia	47.XXY		
Azoospermia	47.XXY		
Azoospermia	47.XXY		
Azoospermia	47.XXY		
Hijo Malformado	46XY/47XXY/47XXY	(61/1/38)	
Hipogonadismo	45, X/46, XY	(2/51)	

(rango 15 a 44), dos tuvieron un familiar directo con esterilidad o infertilidad y seis fenotipo de síndrome de Turner.

Se identificó hipogonadismo hipergonadotrófico en ocho de las 18 pacientes portadoras de mosaico analizadas con perfil hormonal (Tabla III); cinco pacientes presentaron malformaciones uterinas (útero bicorne en una, hipoplasia uterina en cuatro) y dos estrías ováricas.

En el grupo de varones, el promedio de edad fue de 29 años (rango de 15 a 38). Las indicaciones para el estudio citogenético fueron: habitus enuicoide, ginecomastia e hipotrofia de genitales en siete y uno por historia de un hijo con trisomía 21 y aborto recurrente. En cuatro pacientes se

encontró elevación de testosterona sérica (todos con síndrome de Klinefelter).

Comentario y conclusiones.

En la literatura mundial las alteraciones de los SC se observan en uno de cada 400 recién nacidos vivos^{1,2} y explican el 4% de los trastornos de la reproducción³; en el presente estudio la frecuencia de estas alteraciones en pacientes con amenorrea, esterilidad e infertilidad fue de 3.8%, predominando en los pacientes con esterilidad (5.6%) y muy similar a la encontrada en pacientes con amenorrea primaria. Lo que permite recomendar el estudio citogenético como parte obligada del estudio de los trastornos de la reproducción y de manera particular en el estudio de la esterilidad.

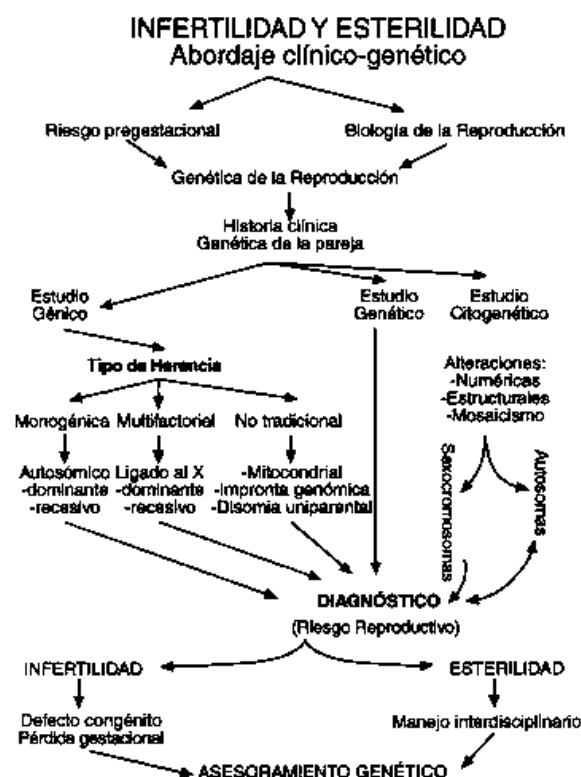
Entre los individuos con aneuploidía, la azoospermia y el hipogonadismo fueron características constantes en los varones y la amenorrea primaria en las mujeres, al igual que lo descrito en la literatura⁴; sin embargo en aquellas con mosaico cromosómico no se detectó un perfil clínico típico y fueron identificadas durante el estudio clínico sistemático de pacientes con alteraciones de la reproducción y una búsqueda citogenética acuciosa con un mayor número de células sanguíneas o de otros tejidos.⁵⁻¹⁰

No fue posible correlacionar la fórmula cromosómica con la indicación del estudio ni con los niveles hormonales de las pacientes; lo que se relaciona con un fenotipo

Tabla III.
DETERMINACIONES HORMONALES EN MUJERES PORTADORAS DE MOSAICO CROMOSÓMICO.

Indicación sexuales	Gonadotrofinas hormonas	Resultado
Hipogonadismo	Indicación	Cariotipo
Hipergonadotrófico	Amenorrea primaria	45X/46XX (66.6/33.4)
	Esterilidad	45X/46XX (2/98)
	Amenorrea Sec.	45X/46XX (12/88)
	Esterilidad	45X/46XX/47XXX (12/86/2)
	Infertilidad	45X/46XX/47XXX (2/96/2)
	Hijo malformado	45X/46XX/47XXX (2/96/2)
	Infertilidad	46XX/47XXX (91.4/8.6)
	Amenorrea primaria	45X/46XY (99/1)
Normogonadismo		
Normogonadotrófico	Infertilidad	45X/46XX (7.5/92.5)
	Infertilidad	45X/46XX (2/98)
	Esterilidad	45X/46XX/47XXX (4/83/3)
Hipogonadismo		
Normogonadotrófico	Esterilidad	45X/46XX (2/98)
	Infertilidad	45X/46XX/47XXX (24/68/8)
	Infertilidad	45X/46XX/47XXX (2/94/4)
Hipogonadismo		
Hipogonadotrófico	Amenorrea Sec.	45X/46XX (2/98)
	Infertilidad	45X/46XX/47XXX (8/88/4)
	Esterilidad	45X/46XX/47XXX (2/96/2)
Hipergonadismo		
Normogonadotrófico	Estigmas S. Turner	45X/46XX (6/94)

Figura 1



variable y probablemente con la proporción de las líneas celulares en diversos tejidos.

En el Instituto Nacional de Perinatología, se realiza también estudio citogenético en biopsia de vellosidades coriales¹¹ células fetales de líquido amniótico¹² y en sangre de cordón umbilical o periférica de recién nacidos con defectos congénitos sugestivos de cromosopatía. Así como a los recién nacidos que muestran características clínicas sugestivas de alteración de sexocromosomas (ambigüedad de genitales, hipospadias, pterigium colli, linfedema, etc.) se les realiza estudio citogenético. La importancia de la detección de estos casos en los estudios de diagnóstico prenatal y en el paciente pediátrico es la prevención o atenuación de algunas manifestaciones fenotípicas como la talla baja (con la administración de andrógenos débiles u hormona del crecimiento) o caracteres sexuales secundarios (con la administración de estrógenos y progesterona).

Es importante, en el momento en que se detecta una alteración de este tipo realizar una evaluación completa de la paciente y su pareja (Fig. 1) con el fin de detectar malformaciones asociadas y de establecer una correlación cariotipo-fenotipo, ya que a pesar de que se sigan criterios bien definidos para el análisis citogenético en ocasiones la línea celular anormal puede pasar inadvertida - ya sea por que el mosaico es muy bajo o por que se encuentre limitada a nivel germinal -, por otra parte con el tiempo, las líneas celulares anormales tienden a perderse o a quedar confinadas sólo a algunos tejidos.

El protocolo de estudio de estas parejas debe incluir una exploración física intencionada, determinaciones hormonales y estudios de gabinete encaminados a detectar alteraciones uterinas así como malformaciones asociadas, por otra parte se recomienda el análisis cromosómico de cuando menos 25 células en estos casos. Lo anterior, con el fin de proporcionar un asesoramiento genético no sólo relacionado con el diagnóstico, sino con el pronóstico y su futuro reproductivo. Por otra parte, en las pacientes con alteraciones de SC que desarrollen menopausia precoz debe contemplarse su incorporación a clínicas de climaterio.

REFERENCIAS

- Grether P: Alteraciones cromosómicas de los gonosomas. En: Guízar-Vázquez J: Genética clínica. Ed. El Manual Moderno, México, D.F. 1994 2a edición. pag 227-237.
- Navarro C: Alteraciones cromosómicas de los gonosomas. En: Guízar-Vázquez J: Genética clínica. Ed. El Manual moderno, México, D.F. 1994 2a edición. pag 445-461.
- Navarro C, Salamanca F: Clinic, genetic and cytogenetic studies in couples attending an infertility clinic. Ann Génét. 28:183, 1985.
- Duffin K: Nontraditional inheritance. In: Hall J: The pediatric clinics of North America. Medical Genetics II. Vol 39(2): 335-348, april 1992.
- Singh DN, Hara S, Foster HW, et al: Reproductive performance in women with chromosome mosaicism. Obstet Gynecol 55:608, 1980.
- Kaneko N, Kanagoe S, Hiroi M: Turner Syndrome: review of the literature with reference to a successful pregnancy outcome. Gynecol Obstet Invest 29:81-87, 1990.
- Armendares S, Salamanca F: Estudios cromosómicos en pacientes azoospermicos. Rev Invest Clin Méx. 28:315, 1976.
- Reindollar RH, Novak M, Tho SPT, et al: Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. Am J Obstet Gynecol 155:531-543, 1986.
- Nowinski G.P., Van Dyke D.L., Tiley B.C., Jacobsen G., Babu V.R., Worsham M.J., Wilson C.N., Weiss L: The frequency of aneuploidy in cultured lymphocytes is correlated with age and gender but not with reproductive history.
- Featherstone T, Cheung S.W., Spitznagel E., Peakman D: Exclusion of number of colonies needed for accurate analysis. Pren. Diagn. 14: 1009-1017, 1994.
- greter P, Zavaleta MJ, de la Luna E, Sánchez-Solis V, Hernández C, Karchmer S: Diagnóstico Prenatal en 350 amniocentesis. Ginecología y Obstetricia de México 59: 317-322, 1991.
- Zavaleta MJ, Grether P, Manzanero J, Sánchez V, Pérez-Segura J, Karchmer S: Diagnóstico prenatal por biopsia de vellosidades coriales. Progresos en diagnóstico Prenatal 7 (5): 325-330, 1995.

Importancia de los radicales libres durante el ciclo reproductor

M EN C GENOVEVA DURÁN REYES*, MA. DEL ROCÍO GÓMEZ MELÉNDEZ**,
DR. JUÁN JOSÉ HICKS GÓMEZ

RESUMEN

Los productos de la peroxidación, los radicales libres y los compuestos antioxidantes aumentan notablemente durante la ovulación, la implantación y a medida que transcurre la gestación. La concentración del radical anión superóxido (O_2^-) aumenta aproximadamente seis veces en el proestro, mientras que su enzima reguladora, la superóxido dismutasa, disminuye. La presencia del radical superóxido está relacionada con el edema y la proliferación celular del estro. Este radical también está relacionado con el aumento de la fluidez y polaridad de las membranas durante la implantación. A medida que evoluciona la preñez aumentan los productos de lipoperoxidación y los compuestos antioxidantes, sugiriendo que los lipoperoxidos durante esta etapa evocan a los mecanismos de defensa, de tal manera que al final de la gestación los antioxidantes superan a los fenómenos peroxidativos. Por otro lado, el radical óxido nítrico ha cobrado gran importancia durante la gestación, ya que es considerado como uno de los relajantes mas potentes del músculo liso. La inhibición de su síntesis provoca signos semejantes a los de pre-eclampsia y su administración logra revertir muchas alteraciones vasculares. El papel de los radicales libres no se limita a efectos nocivos, sino que oportunamente y en concentraciones adecuadas, éstos participan como inductores de factores de crecimiento o en la fluidez de las membranas.

(Durán R. G. y col.: *Importancia de los radicales libres durante el ciclo reproductor* Ginec. Obst. Mex. 1998; 66:371)

SUMMARY

The peroxidation products, the free radicals, and the antioxidants compounds notable increase during ovulation, implantation, and pregnancy evolution. Superoxide anion (O_2^-) rise six time more on the proestrous, than on other stages, while its regulation enzyme, the superoxide dismutase (SOD), decreases. The presence of superoxide anion is related with the edema and the cellular proliferation on the estrous. Superoxide anion is also connected with the increase of fluidity and polarity of the membranes during the implantation. As the pregnancy elapse the lipoperoxides products and the antioxidant compounds augment suggesting that lipoperoxides evoke defense mechanism in a way that, at the end of the pregnancy, the antioxidants exceed peroxidatives phenomena. By the other hand, the nitric oxide radical has gained great importance during the pregnancy because it is considered one of the most powerful relaxants

Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI A.P. 12-855.
Este trabajo forma parte de la tesis de Doctorado en Ciencias Biológicas* de la UAM Iztapalapa y de Maestría en Biología de la Reproducción** de la Enep Iztacala UNAM.

of smooth muscle. The inhibition of its synthesis provokes similar signs to the pre-eclampsia and its administration can revert many vascular alterations. The role of free radicals is not limited to dangerous effects, but it also, in adequate concentrations, includes the as stimulators of grown factors, and participants of the membranes fluidity.

(Durán R. G. y col: *Importance of free radicals during the reproductive cycle*. Ginec. Obst Mex. 1998; 66:371).

En el humano los productos de la lipoperoxidación, la presencia de radicales libres y los compuestos antioxidantes son notablemente marcados durante la ovulación, la implantación y a medida que transcurre la gestación, sugiriendo por lo tanto, que éstos juegan un papel muy importante en el ciclo reproductor.

Un radical libre es una entidad química que contiene uno a más electrones desapareados. La presencia de electrones desapareados modifica la reactividad química de un átomo o molécula y lo hace generalmente más reactivo que su correspondiente no radical. Sin embargo, la reactividad química de los diferentes tipos de radicales es muy variable.

Los radicales libres pueden ser generados dentro de las células como intermediarios de procesos bioquímicos, tal como aquellos que involucran enzimas redox y transferencia de electrones. La mayoría de los radicales de interés para la biología o la medicina son los derivados del oxígeno; de los cuales, pueden mencionarse el radical superóxido (O_2^-), el hidroxilo (OH) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que aunque no es un radical libre, está estrechamente relacionado porque es el principal precursor del radical hidroxilo¹.

Con el fin de controlar el efecto de los radicales libres los organismos aeróbicos han desarrollado mecanismos de defensa contra el ataque de estos radicales; una línea de defensa que actúa contra especies reactivas de oxígeno e incluye la superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión (GSH) peroxidasa, y otra segunda representada por compuestos que minimizan la peroxidación de las membranas e incluye a la vitamina E y la glutatión peroxidasa que se encuentra unida a las membranas².

Una amplia variedad de tipos celulares normales y malignos generan y liberan anión superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en respuesta a factores de crecimiento. Estos compuestos a concentraciones submicromolares pueden actuar como mensajeros inter e intracelulares capaces de promover respuestas de crecimiento en cultivo. El mecanismo puede involucrar la interacción con receptores específicos u oxidación de moléculas de transducción como las proteínas cinasas, proteínas fosfatasa, factores de transcripción o inhibidores de los factores de transcripción³. En el útero, la concentración del radical superóxido y los productos de lipoperoxidación sufren cambios cíclicos que se correlacionan con los fenómenos regulados por estrógenos.

Otro radical que ha cobrado importancia principalmente en reproducción es el óxido nítrico (NO), se piensa que este compuesto equivale al clasificado como el factor relajante derivado del endotelio (EDRF). Este radical es un potente vasodilatador del músculo liso, que además previene la agregación de las plaquetas y su adhesión al endotelio. El NO presente en los tejidos se descompone rápidamente en presencia del anión superóxido para formar

el peroxinitrito (ONOO), un compuesto altamente reactivo con propiedades similares a las del radical hidroxilo (OH). Los macrófagos generan óxido nítrico y anión superóxido durante sus actividades en inflamación, por los que se sugiere que el daño al tejido es vía la formación de peroxinitrito. Durante la gestación, la concentración de este radical se eleva en los momentos que se requiere de mayor vascularización, como es la implantación, y disminuye cuando predomina la vasoconstricción que prevalece en el parto. Se piensa que la formación del óxido nítrico está regulada por medio de la superóxido dismutasa, ya que esta enzima descompone al anión superóxido, el que a su vez inhibe la formación del NO⁴.

La lipoperoxidación es uno de los efectos de los radicales libres, y se define como la interacción de estas moléculas con los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de las membranas; tal ataque ocurre en los hidrógenos alifáticos sobre los átomos de carbono entre dos dobles enlaces. Los componentes fosfolípidicos de las membranas celulares son blancos altamente vulnerables a daño oxidativo debido a la susceptibilidad que poseen sus cadenas de ácidos grasos poliinsaturados para peroxidarse. De esta manera se producen cambios en la fluidez y permeabilidad de las membranas. Durante las reacciones de lipoperoxidación el rompimiento de los enlaces de carbono da lugar a la formación de alcanales como el malondialdehído, el cual puede reaccionar con grupos tioles y dar lugar a cromolípidos. Estos compuestos se utilizan con frecuencia para medir el daño peroxidativo⁵.

Los lipoperoxidos se forman en procesos biológicos normales *in vitro*; el radical superóxido y otras especies reactivas de oxígeno son producto de la acción de oxidasa como xantina oxidasa, NADPH oxidasa, las enzimas del citocromo P450 y la prostaglandina sintasa. La oxidación enzimática del ácido araquidónico (liberado a partir de lípidos como un resultado de la activación de la fosfolipasa A_2) durante la biosíntesis de eicosanoides es acompañada por la generación de hidroperoxidos y formación de radicales libres derivados del oxígeno⁶.

La lipoperoxidación puede ser potencialmente dañina, debido a que la falta de control de este fenómeno conduce al rompimiento de las membranas celulares. Además, este fenómeno está íntimamente relacionado con procesos degenerativos tales como cáncer, arteriosclerosis y pre-eclampsia/eclampsia, no obstante, de manera controlada dicho fenómeno es vital.

El propósito de este trabajo, es revisar el perfil oxidante/antioxidante que se presenta durante el ciclo estral, la implantación y la gestación, dando énfasis a los radicales libres más estudiados en este campo. Además, hacer hincapié en que un desequilibrio en el sistema oxidante-antioxidante conduce al bloqueo del embarazo.

El ciclo estral

Durante el ciclo estral en el útero de la rata, se ha encontrado que las concentraciones del anión superóxido (O_2^-) y superóxido dismutasa (SOD), sufren cambios cíclicos. Durante el proestro la concentración del O_2^- se incrementa seis veces, mientras que la de su enzima dismutadora, la superóxido dismutasa, disminuye en la misma proporción⁷ (figura 1). Se piensa que el radical superóxido está relacionado con la regulación de los cambios uterinos durante el ciclo estral. Se demostró que la presencia del radical superóxido durante el proestro causa edema y proliferación celular, mientras que la SOD se encuentra disminuida durante esta etapa, pero aumenta durante el diestro 1 y 2. Esto hace suponer que la pérdida del anión superóxido y del edema⁸ se deben a la regulación de este radical por la superóxido dismutasa. Resulta interesante saber que durante el ciclo estral en el ovario, la SOD y el anión superóxido sufren cambios cíclicos, presentándose en este caso un aumento de la SOD durante el proestro simultáneo a la disminución del anión superóxido⁹. La presencia de altos niveles de SOD durante el proestro puede formar parte de una acción tiempo secuencial, generando suficiente peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual es el sustrato adecuado para la acción de la peroxidasa que se encuentra elevada en este órgano durante el estro¹⁰. Además, se ha demostrado que la hormona luteinizante (LH) induce 30' después de su administración aumento en la actividad de la SOD y tres horas después el aumento en la actividad de la peroxidasa y la disminución del ascorbato. Se piensa que el O_2^- tiene un papel benéfico en la esteroidogénesis lútea por medio de una reacción de radicales libres que involucra ascorbato para la oxidación de pregnenolona a progesterona¹⁰.

La implantación

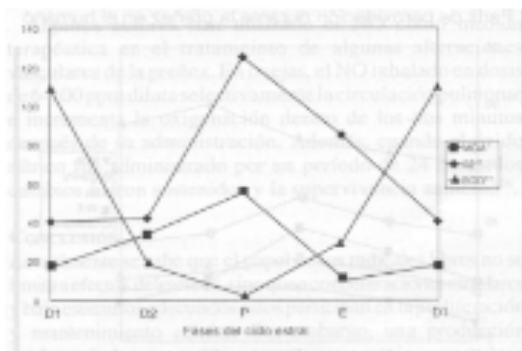
La implantación es el fenómeno en donde las membranas del blastocisto y el útero sufren alteraciones biofísicas que favorecen la fusión de ambas membranas. Además, en

nuestro laboratorio¹¹ demostramos durante esta etapa, que las membranas de orgánulos como los lisosomas también presentan alteraciones que permiten la liberación selectiva y hormono dependiente de hidrolasas lisosomales. Se ha demostrado que la fusión de las membranas es dependiente de la fluidez de la bicapa fosfolipídica. Laloraya y col^{12,13} encontraron disminución del ambiente polar del endometrio uterino de la rata durante los primeros cuatro días de preñez. Dicha disminución, fue seguida de un aumento considerable durante las primeras horas de día 5 (implantación) y una nueva disminución a las 10 AM. Además, descubrieron que el comportamiento polar fue paralelo a la fluidez de las membranas celulares. El incremento en la fluidez durante la implantación puede ser consecuencia de un incremento del radical superóxido (O_2^-) durante este tiempo. Se encontró que el O_2^- estimula la peroxidación de ácidos grasos de la membrana y eventualmente conduce a la pérdida total de la integridad de la membrana⁸. Además, durante las primeras cinco horas del día de la implantación, se encuentra considerablemente elevado el malondialdehído (un producto de la peroxidación de lípidos) y presenta un comportamiento similar al del anión superóxido^{12,14} (figura 2).

Los elevados niveles del O_2^- en el sitio de implantación, coinciden con el aumento de la permeabilidad vascular presentada durante la etapa de implantación, este incremento permite el flujo de nutrientes de la madre al embrión¹⁵. También se sabe que la peroxidación de las membranas ocasiona la liberación de hidrolasas lisosomales, las que por un lado permiten la lisis del tejido epitelial materno para favorecer su unión al embrión, y por el otro participan en la desrepresión del DNA durante la implantación¹¹. En nuestro laboratorio comprobamos que la dexametasona, un compuesto que suprime la fluidez de las membranas, evita la liberación de hidrolasas e impide la implantación¹⁶.

Figura 1

Perfil uterino de lipoperoxidación durante el ciclo estral en el útero de la rata

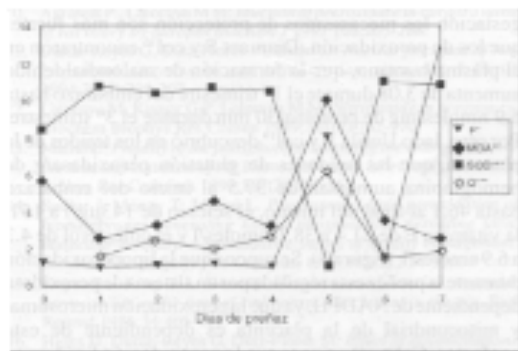


Fases del ciclo estral

Perfil de lipoperoxidación (malondialdehído: MDA), actividad de superóxido dismutasa (SOD) y radical anión superóxido (O_2^-) en el útero de la rata durante las fases de ciclo (diestro 1 y 2, proestro y estro). MDA (nM/mg de peso seco/min). SOD (u/mg de proteína/min x10). O_2^- (x10 espectro). *Sudir J., Monzy T., Pradeep K., Mallini L. Biochem Biophys Res Commun 1993;195(2):574-580. **Mallini L., Pradeep K., Manmohan M. Biochem Biophys Res Commun 1988;157(1):146-153.

Figura 2

Perfil uterino de lipoperoxidación durante la preimplantación en la rata



Perfil de fluidez de la membrana (F: espectro), concentración de malondialdehído (MDA; nM/mg proteína/min), actividad de superóxido dismutasa (SOD; u/mg peso seco x10) y concentración de anión superóxido (O_2^- ; espectro x10). * Laloraya M. Biochem Biophys Res Commun (1990); 167(2):561-567. ** Sudir J., Monzy T., Pradeep K., Mallini L. Biochem Biophys Res Commun. (1993); 195(2):574-580. *** Laloraya M., Kumar P., Manmohan M. Biochem Biophys Res Commun (1993); 161(2):762-770.

Por sus propiedades bioquímicas, la presencia del anión superóxido (O_2^-) resultaría sumamente tóxica sin un mecanismo de control. La enzima superóxido dismutasa (SOD), presenta un comportamiento inversamente proporcional al del O_2^- (figura 1 y 2) sugiriendo que su presencia regula el proceso y que una asincronía entre estos dos compuestos resultaría perjudicial para el establecimiento de la preñez.

Se sabe que durante la implantación del blastocisto se produce un aumento en la producción de radicales libres de oxígeno, los cuales, junto con los lipoperoxidos interfieren con la fisiología endotelial: el anión superóxido regula la concentración de uno de los principales relajantes del endotelio, el óxido nítrico (NO). El radical libre óxido nítrico es un compuesto cuyo principal efecto es la relajación del músculo liso, por lo que durante la preñez este juega un papel muy importante en los cambios vasculares. La regulación de la concentración de este radical es por medio su reacción con el O_2^- para dar origen a otro compuesto, el peroxinitrito ($ONOO^-$), un compuesto que tiene gran efecto bacteriostático. De esta manera una alteración en la concentración de radicales libres puede ser la causa de las alteraciones vasculares ocurridas durante la preclampsia/eclampsia¹⁷.

En nuestro laboratorio pretendemos demostrar inhibiendo la síntesis de NO, que este radical es indispensable para que el endometrio adquiera la vascularización necesaria durante la etapa de implantación.

La preñez

El progreso de la gestación se acompaña del aumento en la síntesis y contenido de fosfolípidos del tejido placentario, así como disminución de la actividad de las enzimas limitantes de las rutas glicolítica y gluconeogénica, sugiriendo que dichas alteraciones son la expresión de su senectud¹⁸.

Los procesos de peroxidación aumentan a medida que avanza la preñez. Dicho incremento peroxidativo evoca a los mecanismos de defensa, de tal manera que al final de la gestación los mecanismos de protección son más fuertes que los de peroxidación. Diamant S y col¹⁶ encontraron en el plasma humano, que la formación de malondialdehído aumenta de 3.08 durante el 1º trimestre del embarazo hasta 6.9 nmoles/mg de proteína/30 min durante el 3º trimestre. Por otro lado Uotila J. y col¹⁹ descubrió en los tejidos de la placenta, que las unidades de glutatión peroxidasa/g de hemoglobina aumentan de 37.5 al inicio del embarazo hasta 46.1 al final del mismo, el selenio de 143 µg/l a 151, la vitamina E de 21.4 a 38.1 nmoles/l y el colesterol de 4.3 a 6.9 nmoles/l. (figura 3). Se supone que la lipoperoxidación durante la preñez está regulada por un sistema de peroxidasa dependiente de NADPH, ya que la peroxidación microsomal y mitocondrial de la placenta es dependiente de este cofactor. Cabe mencionar que la peroxidación lipídica en la placenta de nacimientos efectuados por cesárea es considerablemente menor que aquella de partos normales, esto puede deberse a que el mecanismo de iniciación de labor en nacimientos espontáneos está regulado posiblemente por prostaglandinas²⁰ (el metabolismo del ácido araquidónico produce radicales libres). Se supone

que el proceso de lipoperoxidación normal durante la preñez se controla por una adecuada respuesta antioxidante.

La concentración plasmática de los productos de oxidación de los radicales libres es significativamente más alta en preñez complicada por pre-eclampsia que en preñez normal. Se ha encontrado que la presión sanguínea y la presencia de radicales libres aumentan en proporción lineal, por lo que se postula que la actividad de radicales libres tiene efectos patológicos sobre la presión sanguínea. Esta hipótesis se refuerza por el hecho de que los productos de radicales libres tienen marcados efectos sobre el músculo liso y la agregación de las plaquetas, Katrina J y col²¹ demostraron que un producto de la peroxidación del ácido linoléico (dieno conjugado) se encuentra más elevado en el plasma de mujeres pre-eclámpicas a partir de la semana 28 de la gestación que en las embarazadas normales, dicha elevación permaneció hasta el puerperio y se correlacionó directamente con la gravedad de la pre-eclampsia, incluyendo el aumento de la presión diastólica.

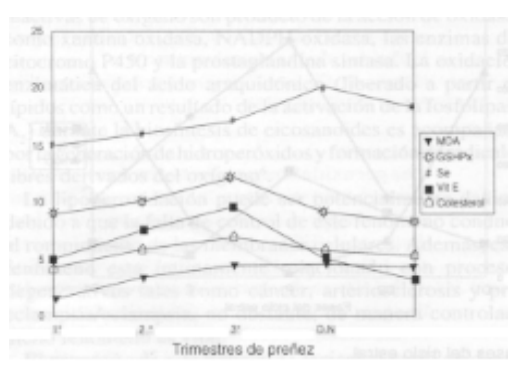
Preeclampsia/eclampsia, la complicación médica más común del embarazo, constituye el síndrome de vasoconstricción con elevada presión arterial, edema, proteinuria y convulsiones. Aunque el concepto de que esta patología se debe principalmente a un desequilibrio en la relación prostaglandinas/tromboxanos, esta hipótesis no aclara la etiología del padecimiento.

La actividad de los radicales libres *in vivo* puede estar relacionada con la síntesis de algunas prostaglandinas y sus derivados vasoactivos. Un estudio demostró que la concentración de prostaglandina E_2 es baja, mientras que la $F_2\alpha$ es alta en mujeres preñadas. Además, en pre-eclampsia severa la prostaciclina disminuyó considerablemente y se correlacionó inversamente con la presencia de productos de lipoperoxidación²².

Durante la preñez normal en la mujer y otros mamíferos como la rata, ocurre pronunciada vasodilatación de la

Figura 3

Perfil de peroxidación durante la preñez en el humano



Malondialdehído (MDA): nM/mg peso seco/mln. Glutatión peroxidasa (GSHPx): unidades/mg de proteína x 10. Selenio (Se): µg/l x 10. Vitamina E (vit E): µmol/l. Colesterol nmoles/l. Tabla modificada a partir de datos de Uotila J, Tuimala R, Ahotupa M. Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991;42:95-100.

vasculatura materna. Dichos cambios finalmente aseguran la adecuada liberación de oxígeno y nutrientes al feto. Se sabe que el NO es uno de los principales relajantes del músculo liso, y el bloqueo de su síntesis conduce a alteraciones tales como pre-eclampsia e hipertensión del recién nacido.

Conrad y col²³, encontraron que en el plasma y orina de ratas grávidas, la concentración de óxido nítrico aumenta a partir del día seis de preñez hasta obtener un pico máximo al día 13 cuyo valor es el doble del encontrado antes del embarazo. Este aumento se mantiene hasta el término de la preñez y declina bruscamente al acercarse el parto. Se piensa que el NO es un relajante endógeno que disminuye al acercarse el parto probablemente con la finalidad de favorecer el trabajo de labor necesario durante el nacimiento. Por otro lado, un inhibidor competitivo de la enzima que sintetiza el NO (óxido nítrico sintasa), la nitro-L-arginina, suprime el aumento de NO producido durante la preñez, por lo que la producción del NO se lleva a cabo a partir de L-arginina. Se supone que el NO participa como relajante del músculo liso activando a la guanil ciclasa y al GMPc, el que posteriormente estimula el metabolismo del calcio. Además, la concentración de GMPc aumenta en forma paralela a la producción de NO²⁴. En el útero de conejos se encontró actividad de óxido nítrico sintasa, y también se descubrió que esta enzima disminuye su actividad a 80% el último día de la gestación. Ya que el NO es un compuesto con una vida media muy corta es de esperarse que el sitio en donde ejerce su efecto es el mismo de su producción.

La participación del NO durante la preñez ha podido demostrarse en otros órganos. Weiner CP y col encontraron que a medida que progresa la gestación en cobayos, la actividad de la óxido nítrico sintasa aumenta en riñón, corazón, músculo esquelético y esófago, sugiriendo que las alteraciones características de la preñez como son el reflujo esofágico, el aumento en el gasto cardíaco y la permeabilidad glomerular son regulados por este radical. Además dichos aumentos se suprimen al agregar un antiestrógeno, por lo que esta hormona regula su producción. La progesterona demostró no tener algún efecto²⁵.

Algunos autores han utilizado el NO como medida terapéutica en el tratamiento de algunas alteraciones vasculares de la preñez. En ovejas, el NO inhalado en dosis de 6-100 ppm dilata selectivamente la circulación pulmonar e incrementa la oxigenación dentro de los dos minutos después de su administración. Además, cuando el óxido nítrico fue administrado por un período de 24 horas, los cambios fueron sostenidos y la supervivencia aumentó²⁶.

CONCLUSIÓN

Actualmente se sabe que el papel de los radicales libres no se limita a efectos deletéreos, sino que a concentraciones nmolares y bajo estímulos adecuados estos participan en la proliferación y mantenimiento celular. Sin embargo, una producción inadecuada de estos compuestos provoca reacciones en cadena y formación de otros radicales aun más tóxicos, como es el caso del óxido nítrico que en presencia del anión superóxido produce peroxinitrito, un potente bacteriostático.

Durante el ciclo reproductor y la gestación los radicales libres y sus antioxidantes mantienen un perfil de concentraciones finamente regulado que si se puede puede

conducir a alteraciones como las presentadas durante la preeclampsia, en la que la disminución del NO ocasionada seguramente por aumento del O₂⁻ provoca la disminuida vasodilatación característica de este padecimiento.

En la actualidad el estudio del óxido nítrico en la regulación de la preñez ha cobrado gran importancia no sólo a nivel del útero sino de otros órganos, por lo que muchos investigadores intentan demostrar su regulación y mecanismo de acción con el fin de poderlo utilizar como medida terapéutica. En nuestro laboratorio nosotros pretendemos demostrar que la supresión de la síntesis de este compuesto desde las etapas más tempranas de la preñez en la rata (implantación) es capaz de bloquear el desarrollo embrionario provocando síntomas similares a los de pre-eclampsia.

REFERENCIAS

1. Pardee AB: G1 events and regulation of cell proliferation. *Science* 1989;246:603-608.
2. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN et al: Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1025-1034.
3. Free Radicals Biology & Medicine, Vol 18, No. 4, pp 775-794, 1995 Copyright. 1995 Elsevier Science. Printed in the USA.
4. Free Radicals: From Basic Science to Medicine. G. poli, E. Albano & M.U. Dianzani (eds). 1993 Birkhauser Verlag Basel/Switzerland.
5. Rice-Evans C, Bruckdorfer KR: Free radicals, lipoproteins and cardiovascular dysfunction. *Mol Aspects Med* 1992;13:1-11.
6. Cross A, Jones OG: Enzymic mechanism of superoxide production. *Biochim Biophys Acta* 1991;1057:298.
7. Laloraya M, Kumar GP, Laloraya MM: Changes in the superoxide radical and superoxide dismutase levels in the uterus of *Rattus norvegicus* during the estrous cycle and a possible role for superoxide radical in terine oedema and cell proliferation at proestrus. *Biochem Cell Biol* 1991;69:313-316.
8. Halliwell, B, Gutteridge, JMC: Oxygen is poisonous—an introduction to oxygen toxicity and free radicals. In *Free radicals in biology and medicine*. Clarendon Press, Oxford 1985; pp. 1-19.
9. Laloraya M, Kumar P, Manmohan M: Changes in the levels of superoxide anion radical and superoxide dismutase during the estrous cycle of *Rattus norvegicus* and induction of superoxide dismutase in rat ovary by lutropin. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;157(1):146-153.
10. Agrawal P, Laloraya MM: Induction of peroxidase in corpora lutea of rat ovary by lutropin *Biochem J* 1997 166:205-208.
11. Durán-Reyes G, Díaz-Flores M, Hicks JJ: Nuclear presence of two lysosomal enzymes in rat implantation sites. *Int J Fertil* 1994;39(5):299-303.
12. Laloraya M, Kumar GP, Laloraya MM: Nitric oxide in pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161(2):762-770.
13. Malini L: Fluidity of the phospholipid bilayer of the endometrium at the time implantation of the blastocyst—a spin label study. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;167(2):561-567.
14. Sudhir J, Monzy T, Malini L: Programmed lipid peroxidation of biomembranes generating kinked phospholipids permitting local molecular mobility: a peroxidative theory of fluidity management. *Biochemical Biophys Res Commun* 1993;195(2):574-580.
15. Keys JL, King GJ, Kennedy JG: Increased uterine vascular permeability at the time of embryonic attachment in the pig. *Biol Reprod* 1986;34:405-411.
16. Hicks JJ, Durán-Reyes G, Díaz-Flores M: Effect of dexamethasone as an inhibitor of implantation and embryo development in rat: lysosomal role. 1994;50:851-859.
17. Gerda G, Gustaaf AD, Herman P: Endothelial function in normal and pre-eclamptic pregnancy: a hypothesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;43:113-122.
18. Diamant Y, Z, Mayorek N, Neuman S: Enzymes of glucose and fatty acid metabolism in early and term human placentas. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:58-61.

19. Outila J, Tuimala R, Aarnio T., Pyykko K, Ahotupa M: *Lipid peroxidation products, selenium-dependent glutathione peroxidase and vitamin E in normal pregnancy*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1991;42:95-100.
20. Robak J, Sobanska B: *Relationship between lipid peroxidation and prostaglandin generation in rabbit tissues*. Biochem. Pharmacol 1976;25:2233-2236.
21. Katrina J, Erskine, Iversen SA, Davies R: *An altered Ratio of 18:2(9,11) to (9,12) linoleic acid in plasma phospholipids as a possible predictor of pre-eclampsia*. The Lancet 1985;9:554-555.
22. Ongari MA, Ritter JM, Orchard MA, Waddell KA, Blair I A, Lewis PJ: *Correlation of prostacyclin synthesis by human umbilical artery with status of essential fatty acid*. Am J Obstet Gynecol 1984;149:455-60.
23. Conrad K, Joffe G, Kruszyna H, Kruszyna R, Lory G, Rochelle R, Smith P Chavez J, Mosher M. FASEB J 1993;7:556-571.
24. Kirk P C, Gary MJ, Harriet K, Robert K, Lori G, Rochele, Roger P. Smith JE, Chavez, Monique DM: *Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats*. FASEB J 1993;7:566-571.
25. Weiner CP, Richard MDG, Knowles, PhD, Salvador Moncada, MD, PhD: *Induction of nitric oxide synthases early in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1994;171:838-43.
26. Wong J, Vanderford PA, Fineman JR: *Endothelin-1 produces pulmonary vasodilatation in the intact newborn lamb*. Am J Physiol 1993;265:H1318-1325.

“Utilidad diagnóstica y terapéutica de la cirugía laparoscópica en el abdomen agudo de origen ginecológico”

DR. ETELBERTO LÓPEZ RIVADENEYRA* DRA. VERÓNICA GUTIÉRREZ GARCÍA*
DR. JESÚS BARRÓN VALLEJO* DR. WERNER VON DER MEDEN ALARCÓN*
DR. ÁNGEL MATUTE LABRADOR *

RESUMEN

El objetivo fue determinar la utilidad de la laparoscopia en el tratamiento del abdomen agudo que se presenta de primera intención al ginecólogo. Se analizaron los casos de 78 pacientes que fueron atendidas en el servicio de Urgencias del Hospital ABC por dolor abdominal y sintomatología relacionada con el aparato reproductivo. La edad de las pacientes fue de 27.7 ± 6.3 años. Los diagnósticos preoperatorios más frecuentes fueron embarazo ectópico y quiste de ovario, el resto de las pacientes se operó para determinar la etiología del dolor abdominal. El antecedente de embarazo ectópico fue factor determinante de riesgo para el desarrollo ulterior del problema (X^2 , $p < 0.05$), otros factores condicionantes fueron los antecedentes de esterilidad y enfermedad inflamatoria pélvica. Se encontró patología intraabdominal en 97.4% de los casos; de estas pacientes 98.6% presentaba patología ginecoobstétrica. El valor predictivo positivo del diagnóstico preoperatorio fue de 83.3% y 91.3% en los casos de embarazo ectópico y quiste de ovario, respectivamente. En 25.6% de los casos la laparoscopia se transformó en cirugía abierta, siendo el hemoperitoneo masivo secundario a embarazo ectópico roto la situación que determinó más frecuentemente esta conducta. Se concluye que la laparoscopia es de utilidad en la mayoría de los casos de abdomen agudo de origen ginecológico. La detección temprana de la patología intraabdominal, especialmente del embarazo ectópico contribuirá a disminuir la frecuencia de conversión de la cirugía endoscópica en procedimientos abiertos convencionales.

(López R, E; y col: Utilidad diagnóstica y terapéutica de la cirugía laparoscópica en el abdomen agudo de origen ginecológico. Ginec. Obst. Mex. 1998;66: 377)

SUMMARY

The objective was to determine the usefulness of laparoscopy for treatment of gynecological emergencies. In this work were studied 78 cases of patients which were treated in the Emergency Room of ABC Hospital, with symptomatology associated to reproductive organs. The age of patients was 27.7 ± 6.3 years. The more frequent diagnosis before surgery were ectopic pregnancy and ovarian cysts, the remainder patients were operated to determine pain etiology. Ectopic pregnancy antecedent was determinant to have same problem (X^2 , $p < 0.05$), other determinative factors were infertility and pelvic inflammatory disease. Abdominal pathology was detected in 97.4% of patients; 98.6% with gynecological pathology. The predictive positive value of preoperative diagnosis was 83.3% and 91.3% for ectopic pregnancy and ovarian cysts, respectively. In 25.6% of the cases endoscopy turned in laparotomy; massive hemoperitoneum

*Departamento de Ginecología y Obstetricia. The American British Cowdray (ABC) Medical Center. México, D.F.

in tubal rupture in cases of ectopic pregnancy was the most frequent indication of this conduct. As conclusion, laparoscopy is useful in most of cases of gynecological emergencies. Fast detection or abdominal pathology, in special ectopic pregnancy can be to lower conversion of laparoscopy to open surgery.

(López R, E y col: *Diagnostic and therapeutic usefulness of laparoscopic surgery in the gynecological emergencies*. Ginec Obst Mex. 1998; 66:377)

Durante los últimos 30 años ha ocurrido una revolución médica en el campo de la endoscopia ginecológica. El desarrollo y la aceptación de los nuevos procedimientos ha sido facilitado por los avances tecnológicos. El término "laparoscopia diagnóstica" describe la exploración endoscópica de la cavidad pélvica en pacientes en las cuales se sospecha la existencia de patología^{1,2}.

La laparoscopia es actualmente esencial en la evaluación de la esterilidad, en estas condiciones es considerado el "standard de oro" en el estudio del problema. No obstante, es probable que la definición clásica de laparoscopia diagnóstica ya no pueda aplicarse a ésta y otras circunstancias. En el caso específico de la endometriosis y los procesos adherenciales pélvicos el procedimiento tiene un papel eminentemente terapéutico. En estas dos patologías, y principalmente en la endometriosis la endoscopia quirúrgica ha demostrado ser realmente eficiente cuando se le compara con los tratamientos médicos³.

El uso de la laparoscopia en otras patologías pélvicas principalmente el embarazo ectópico también ha sufrido cambios en los últimos años. En la actualidad la mayoría de los embarazos tubarios pueden manejarse exitosamente por vía endoscópica. Algo similar puede decirse de otros padecimientos (p.ej., quistes de ovario, enfermedad inflamatoria pélvica) que pueden tratarse eficazmente mediante laparoscopia^{3,4,5,6}.

En cuanto a las situaciones de urgencia los procedimientos endoscópicos también tienen actualmente papel preponderante. la laparoscopia se usa de manera eficaz en el tratamiento de lesiones que ocasionan abdomen agudo y que atañen al área de la cirugía general (p.ej., apendicitis, colecistitis), sin embargo, también suele ser de suma utilidad en el abdomen agudo de origen ginecológico^{7,8,9}.

En este trabajo se evalúa la eficiencia de la laparoscopia operatoria en el manejo de patología ginecológica que ocasiona abdomen agudo; se hace énfasis en las posibles ventajas que puede representar el procedimiento endoscópico y las causas que pueden originar su conversión hacia cirugía convencional abierta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo y transversal. Fueron analizados los casos de 78 pacientes que se atendieron en el Servicio de Urgencias del Hospital ABC por dolor abdominal y sintomatología relacionada con el aparato reproductivo. Todas fueron mujeres premenopáusicas sometidas a procedimientos laparoscópicos entre enero de 1991 a junio de 1996. Siempre fue realizada una exploración pélvica exhaustiva y examen ultrasonográfico de la pelvis antes de tomar la conducta quirúrgica.

Las variables estudiadas fueron el cuadro clínico, métodos auxiliares de diagnóstico, edad de la paciente, antecedente de esterilidad, antecedente de cirugía pélvica y enfermedad

pélvica inflamatoria. Además, se evaluó el tipo de cirugía realizada, estancia intrahospitalaria y frecuencia de complicaciones.

Para el análisis estadístico se creó una base de datos en programa comercial para computadora personal Excel (Microsoft), fueron empleadas técnicas de estadística descriptiva básica y χ^2 . Un valor de $P < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa. Todos los datos se presentan como promedio $\pm$ desviación standard a menos que alguna aclaración sea establecida.

RESULTADOS

La edad de las pacientes fue de 27 ± 6.3 años (rango 15 a 50 años). Los diagnósticos preoperatorios más frecuentes fueron embarazo ectópico y quiste de ovario, el resto de las pacientes se operó para determinar la etiología del dolor abdominal.

El antecedente de esterilidad, enfermedad pélvica inflamatoria y tratamiento de embarazo ectópico previo se presentó en 56.6% de las pacientes con embarazo ectópico. No obstante, este último antecedente fue el factor determinante de riesgo más importante para el desarrollo uterino del problema (χ^2 , $P < 0.05$).

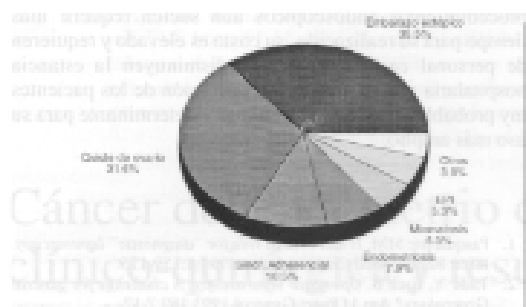
El diagnóstico preoperatorio de las pacientes puede observarse en la figura 1. Fue encontrada patología intraabdominal en 97.4% de los casos. En 98.6% se trató de patología ginecoobstétrica (Figura 2). El valor predictivo positivo del diagnóstico preoperatorio fue de 83.3% y 91.3% en los casos de embarazo ectópico y quiste de ovario respectivamente.

Del total de las pacientes, en 20 casos (25.6%) se recurrió a la cirugía abierta. Las indicaciones se informan en la tabla I. Los porcentajes expresados en la última columna se refieren a los diagnósticos postoperatorios. la hemorragia incontrolable y el hemoperitoneo masivo con la hipovolemia consecuente en casos de embarazo ectópico roto fue la situación que determinó más frecuentemente esta conducta (Figura 3).

Figura 1.
DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO DE LAS PACIENTES.



Figura 2.
PATOLOGÍA GINECOLÓGICA DIAGNOSTICADA
DURANTE LA CIRUGÍA.



La duración promedio de la cirugía fue de 77.5 ± 12.3 minutos. El tiempo de estancia intrahospitalaria fue de 1.6 ± 0.3 días.

No hubo complicaciones médicas o quirúrgicas ocasionadas por el procedimiento endoscópico en las pacientes incluidas en el estudio.

COMENTARIO

Los adelantos tecnológicos han hecho que el concepto clásico de "laparoscopia diagnóstica" esté dejando de ser vigente. Ahora una gran cantidad de procedimientos quirúrgicos pueden realizarse por vía endoscópica.

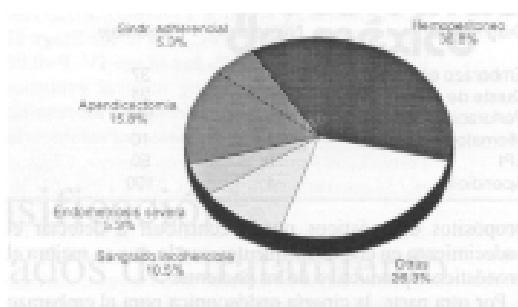
Existe preocupación sobre la posibilidad de que el uso amplio de la laparoscopia pueda hacer que se maneje por cirujanos poco experimentados, ello puede aumentar la morbilidad del procedimiento.

Otro punto de controversia es el hecho de determinar lo que puede considerarse un "éxito quirúrgico". Por lo menos en el área de la esterilidad el éxito consiste en la posibilidad de lograr el embarazo y en todo caso llevarse un niño sano a casa. Es muy probable que en el campo de la fertilidad, la endometriosis y los procesos adherenciales representen la indicación más idónea de la laparoscopia, aunque tengan en ocasiones que realizarse de urgencia como las pacientes incluidas en este trabajo¹.

Desde la introducción de la fertilización *in vitro* disminuyó parcialmente el interés en las técnicas quirúrgicas que tratan de restaurar la anatomía de los órganos pélvicos, inclusive los casos severos de adherencias pélvicas ahora se consideran candidatos desde el principio a ser tratados con técnicas de Reproducción Asistida. En este sentido, existe un consenso casi general a dejar a un lado la cirugía que abarcan la manipulación extensa de los órganos pélvicos. Es probable inclusive que en el futuro la fertilización *in vitro* se considere como procedimiento de primera elección en pacientes con cualquier grado de adherencias pélvicas.

El tratamiento endoscópico de los quistes ováricos puede efectuarse casi siempre de manera adecuada mediante laparoscopia. En el caso de los quistes que originan compromiso peritoneal y amenazan la salud y la vida de la paciente la endoscopia está totalmente indicada para corregir el proceso patológico. No obstante, siempre debe tenerse en cuenta el éxito a "corto plazo" como la evolución a largo

Figura 3.
INDICACIONES DE CONVERSIÓN A CIRUGÍA
ABIERTA.



plazo de la paciente. Es cierto que un procedimiento endoscópico puede salvar la vida, disminuir el tiempo de estancia hospitalaria y también la morbilidad, sin embargo, hay que tomar en cuenta la repercusión que puede tener posteriormente. Una cirugía incorrectamente realizada puede dañar de manera notoria e inclusive irreversible la fertilidad, una vez más la preparación y el juicio clínico del médico son trascendentes para éxito del procedimiento².

En términos generales los quistes ováricos benignos pueden manejarse adecuadamente por laparoscopia ya sea que presenten clínicamente como procesos agudos o se realicen como procedimientos programados. En el caso particular de los teratomas existe preocupación por la ruptura accidental del quiste que puede ser más común con la técnica endoscópica. Sin embargo, no existe evidencia que esto aumente la frecuencia de irritación peritoneal postoperatoria ni de diseminación de células neoplásicas, el lavado peritoneal profundo parece ser suficiente para prevenir la peritonitis causada por la diseminación del líquido del quiste^{4,10,11}.

En el caso del tratamiento de los quistes de ovario el tratamiento endoscópico disminuye el tiempo de estancia hospitalaria y el dolor postoperatorio propio de la herida quirúrgica. La cantidad de sangrado transoperatorio también se reduce aunque esto no parece tener significado clínico. En estos casos la duración del tiempo operatorio se prolonga cuando se le compara con los procedimientos realizados por laparotomía⁴.

Además, el costo del procedimiento endoscópico para el manejo de quistes del ovario generalmente es más elevado cuando se le compara con la técnica tradicional; este último aspecto es debido parcialmente al uso de material quirúrgico desechable⁴.

El embarazo ectópico tubario es probablemente la patología que más ha sufrido cambios en su tratamiento en los últimos años. Algunos autores tratan casi todos estos casos por medio de laparoscopia.

El manejo endoscópico del embarazo ectópico tiene algunas ventajas: el procedimiento es diagnóstico y terapéutico; se obtienen buenos resultados cosméticos en la pared abdominal; hay disminución en la estancia hospitalaria y el tiempo de recuperación, además es más rápido el regreso a las actividades laborales. Aunque el procedimiento tenga exclusivamente

Tabla I
CONVERSIÓN DE CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA
A LAPAROTOMIA.

Diagnóstico	Número	Porcentaje
Embarazo ectópico	10	37
Quiste de ovario	5	21
Perforación uterina	1	100
Miomatosis	1	10
EPI	2	50
Apendicitis	1	100

propósitos diagnósticos puede contribuir a detectar el padecimiento en etapas incipientes con lo que se mejora el pronóstico reproductivo de las pacientes³.

Por otra parte, la cirugía endoscópica para el embarazo ectópico presenta también desventajas: la necesidad de personal entrenado específicamente en laparoscopia; persistencia de tejido trofoblástico cuando se efectúa tratamiento conservador; incremento en el tiempo quirúrgico y el elevado costo del procedimiento^{3,12}.

A pesar de las objeciones de su uso el procedimiento endoscópico tiende a hacerse cada vez más frecuente en los casos de embarazo ectópico. En términos de costos aparentemente la técnica laparoscópica parece ser superior al tratamiento convencional por laparotomía si se toman en cuenta todos los factores mencionados³.

En cuanto a las otras urgencias tratadas en las pacientes incluidas en el presente trabajo, merece atención especial la apendicitis. Este proceso patológico suele dar manifestaciones clínicas similares a las de los padecimientos ginecológicos que dan origen a irritación peritoneal. Cuando se hace el diagnóstico de apendicitis aguda con el uso liberal de la laparoscopia la tasa de diagnóstico acertado en aproximadamente de 95-99%, con ello se reduce el número de apendicectomías con reporte patológico normal, sin embargo, esta conducta puede conducir a la realización innecesariamente elevada de procedimientos endoscópicos^{13,14}.

Al igual que en los procesos ginecológicos inflamatorios, aun con la práctica de laparotomía o laparoscopia es difícil distinguir los casos sin patología de los que se encuentran en etapas muy incipientes. En estas circunstancias tanto la cirugía tradicional como la endoscopia pueden ocasionar morbilidad que resulta innecesaria para la paciente¹⁵.

Como corolario se establece que actualmente la cirugía laparoscópica es eficaz en el tratamiento de lesiones ginecológicas que causan abdomen agudo. Los procedimientos endoscópicos aún suelen requerir más tiempo para su realización, su costo es elevado y requieren de personal capacitado. Como disminuyen la estancia hospitalaria y el tiempo de recuperación de los pacientes muy probablemente esto sea un factor determinante para su uso más amplio.

REFERENCIAS

1. Pasquarrette MM. Is there still a role for "diagnostic" laparoscopy. *Infert Reprod Med Clin North Am* 1997;8:159-175.
2. Tadir Y, Fisch B. Operative laparoscopy: A challenge for general Gynecology? *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:7-12.
3. Marini F, Azziz R. Laparoscopic surgery for ectopic pregnancies: technology assessment and public health implications. *Fertil Steril* 1993;59:487-498.
4. Howard FM. Surgical Management of Benign Cystic Teratoma. *Laparoscopy vs. Laparotomy*. *J Reprod Med* 1995;40:495-499.
5. Chi DS, Curtin JP, Bakarat RR. Laparoscopic management of Adnexal masses in Women With a History of Nongynecologic Malignancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:964-968.
6. Bevan CD, Johal BJ, Mumtaz G, Ridgway GI. Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:407-414.
7. Attwood SEA, Hill ADK, Murphy PG, Thornton J, Stephens RB. A prospective randomized trial of laparoscopic versus open appendectomy. *Surgery* 1992;112:497-501.
8. Nowzaradan Y, Westmoreland J, McCarver CT, Harris RJ. Laparoscopic Appendectomy for Acute Appendicitis: Indications and Current Use. *J Laparoendosc Surg* 1991;1:247-257.
9. Peters JH, Miller J, Nichols KE, Ollila D, Avrodopolus D. Laparoscopic Cholecystectomy in Patients Admitted With Acute Biliary symptoms. *A J Surg* 1993;166:300-303.
10. Nezhat C, Winer WK, Nezhat F. Laparoscopic removal of dermoid cysts. *Obstet Gynecol* 1989;73:278-291.
11. Reich H, McGlynn F, Sekel L, et al. Laparoscopic management of ovarian dermoid cysts. *J Reprod Med* 1992;37:640-644.
12. Krantz SG, Gray RH, Damewood MD, Wallach EE. Time trends in risk factors and clinical outcome of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1990;54:42-46.
13. Tronin RJ, Burova VA, Grinberg AA. Laparoscopic Diagnosis of Acute Appendicitis in Women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3:257-261.
14. Kum CK, Sim EK, Goh PM, et al. Diagnostic laparoscopy reducing the number of normal appendectomies.
15. Korkan IP. Laparoscopy in the diagnosis in the diagnosis of acute appendicitis in pregnancy. *Chirurgia* 1992;2:63-66.

Cáncer del endometrio clasificación clínico-quirúrgica y resultados del tratamiento (Análisis de 134 pacientes)

DR. ALFONSO TORRES LOBATÓN*, DR. JAIME FLORES VILLA*,
DR. EDGAR ROMÁN BASSAURE*, DRA. GPE. ROJO HERRERA**,
DRA. ROSALBA BARRA GARCÍA, DR. DIMAS HERNÁNDEZ ATEN*.

RESUMEN

Informar los factores pronósticos del cáncer endometrial en pacientes del Hospital General de México, tomando como base la Clasificación clínico-quirúrgica vigente de la enfermedad. Etapificación de 134 expedientes de pacientes con cáncer endometrial tratadas convencionalmente en el Hospital General de México, en los que se documentaron los factores pronósticos del padecimiento. En 127 casos se tomó como base, la Clasificación clínico-quirúrgica de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Evolucionaron de 24 meses a 10 años con una media de 30 meses, sin evidencia de enfermedad, 58 de 105 adenocarcinomas, (55.2%); 5 de 11 adenoacantomas, (45.4%) y 4 de 14 carcinomas adenoescamosos, (28.5%). Asimismo, 36 de 72 pacientes con edad igual o menor a 60 años, (50.0%) y 17 de 43 con edad igual o mayor a los 61 años, (39.5%). De acuerdo a la clasificación vigente de la FIGO, se obtuvo una evolución sin evidencia de enfermedad, en 66 de 127 enfermas tratadas, (51.9%). La cifra incluye 39 de 51 pacientes clasificadas en estadio I: 76.4% (18 de 21 Ia, 90%; 13 de 15 Ib, 86.6% y 8 de 16 Ic, 50.0%. $P=0.003$). Diez y siete de 23 en estadio II, 73.9% (5 de 6 IIa, 83.3% y 12 de 17 IIb, 70.5%); 10 de 37 en estadio III, 27.0%, (5 de 14 IIIa, 35.7%; 2 de 6 IIIb, 33.3% y 3 de 17 IIIc, 17.6%); y 1 de 17 en estadio IV, 5.8%. $P=0.001$. La clasificación de la FIGO para el carcinoma del endometrio, ha contribuido a predecir la evolución natural de la enfermedad. En esta serie, los factores pronósticos mas adversos en tumores limitados a la pelvis fueron, la invasión profunda del miometrio (estadio Ic) y la invasión parametrial. (Torres L., A. y col: *Cáncer del endometrio. Clasificación clínico-quirúrgica y resultados de tratamiento (Análisis de 134 pacientes)* Ginec. Obst. Mex. 1998;66:381)

SUMMARY

The prognostic factors of Endometrial cancer at The General Hospital of Mexico, in accordance with the Surgical Pathologic Staging System of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), are reported here. One hundred and thirty four patients treated with conventional procedures, were evaluated for end results and in 127 cases, it was applied The Surgical-Pathologic Staging System of The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). We had a follow-up without evidence of disease from 24 months to 10 years with a median of 30 months, in 58/105 adenocarcinomas (55.2%); 5/11 Adenoacanthomas (45.4%) and 4/14 Adenoquamous carcinomas, (28.5%). Same evolution was observed in 36/72

Hospital General de México, SSA México, D.F.

*Servicio de Oncología.

**Servicio de Gineco-obstetricia.

patients with age equal or less than 60 years, (50.0%) and 17/43 with age equal or more than 61 years, (39.5%). Using the current FIGO Staging System, the disease-free Survival was 51.9% (66/127 patients). This number includes 39/51, 76.4% for Stage I, (18/21 Ia, 90%; 13/15 Ib, 86.6% and 8/16 Ic, 50% $P=0.003$); 17/23 cases: 73.9% for Stage II, (5/6 IIa, 83.3% and 12/17 IIb, 70.5%); 10/37 cases: 27.0% for Stage III, (5/14 IIIa 35.7%; 2/6 IIIb, 33.3% and 3/17 IIc, 17.6%) and 1/17: 5.8% for Stage IV. $P=0.001$. The current FIGO Staging System is a useful instrument for predicting natural evolution of endometrial carcinomas. In this series the survival was adversely affected by increasing Stage and age. A poor prognosis in pelvic tumors was related by a deep invasion of myometrial and by parametrial invasion.

Torres L, A y col; *Endometrial cancer. Clinico-surgical classification and therapy results. Analysis of 134 patients*. Ginec. Obst. Mex 1998; 66:381)

El cáncer del endometrio ocupa el tercer lugar entre los cánceres del tracto genital femenino que se atienden en los Servicios de Ginecología de las Instituciones que manejan neoplasias malignas en nuestro país,^{1,2} y constituyó en 1995, el 3% de la totalidad de los cánceres femeninos registrados en la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, con una frecuencia que lo situó por debajo de la del cáncer cérvico-uterino, del cáncer mamario y del cáncer de ovario.³

No obstante que el diagnóstico temprano se ve favorecido por el hecho de que la manifestación clínica común y en ocasiones única del padecimiento, es el sangrado genital en la postmenopausia de pacientes con tendencia a la obesidad y a la diabetes mellitus, existe evidencia documentada de que en Instituciones que atienden población abierta, como el Hospital General de México⁴ un porcentaje mayor al informado en otras Instituciones^{1,5,6}, acude con etapas avanzadas de la enfermedad, razón por la que resulta de interés evaluar esta problemática con base en la clasificación clínico-quirúrgica del cáncer endometrial adoptada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia en 1988,⁷ y obtener a partir de dicha clasificación y de la terapéutica empleada, los factores pronósticos que influyeron en la evolución de las pacientes atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se clasificaron retrospectivamente 134 expedientes de pacientes con cáncer endometrial, tratadas en el Servicio de Oncología del Hospital General de México, entre 1966 y 1993 inclusive, en los que se documentó la naturaleza histopatológica de la enfermedad y se obtuvo información respecto a la terapéutica empleada y a sus resultados.

Para el análisis de los resultados y de los factores pronósticos, se tomaron como base exclusivamente aquellos casos que habiendo recibido tratamiento en el Servicio, tuvieron un mínimo de seguimiento de 24 meses. Ciento veinte y ocho casos se clasificaron retrospectivamente según hallazgos de la exploración quirúrgica, de acuerdo a la clasificación clínico-quirúrgica de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, (F.I.G.O.)⁸: Estadio I: Tumor limitado al cuerpo uterino; Ia, sin invasión al miometrio; Ib, invasión a la mitad del miometrio y Ic, invasión a más de la mitad del miometrio. Estadio II, invasión al cérvix uterino; IIa, extensión a las glándulas endocervicales; IIb, invasión al estroma del cérvix. Estadio III: IIIa, invasión a la serosa del útero, a los anexos, o citología positiva de lavado peritoneal; IIIb, invasión a la

vagina; IIIc, metástasis ganglionares pélvicas o paraaórticas. IVa, invasión a la vejiga o al recto y IVb, diseminación a distancia.

Seis casos con tumor limitado clínicamente al cuerpo uterino con contraindicación formal para la cirugía, fueron incluidos en el estadio I para fines de la clasificación general del presente estudio, pero fueron excluidos de los resultados al evaluar estos de acuerdo a la clasificación clínico-quirúrgica. Siete pacientes con franco tumor parametrial, tampoco fueron consideradas para cirugía de primera elección; estos casos fueron clasificados en etapa IIc. Vale la pena señalar que la clasificación vigente, no toma en cuenta la invasión parametrial dentro de su etapificación.

La terapéutica de elección fue la histerectomía extrafascial con salpingooforectomía bilateral. Con invasión a más de la mitad del miometrio, las pacientes fueron sometidas electivamente a radioterapia radical a la pelvis, 4-5 semanas después de la cirugía: 40-50 Greys (Gys) de teleterapia mas aplicación de material radioactivo intracavitario, 30-40 Gys. (Radioterapia postoperatoria) La técnica descrita fue el tratamiento de elección para las pacientes no candidatas a cirugía. (Radioterapia).

Algunas pacientes manejadas durante la primera década del estudio, recibieron electivamente tratamiento intracavitario de radioterapia (Intrauterino e intravaginal dosis de 50 Gys.) y fueron sometidas a cirugía a las 72 h. de retirado el material. (Radioterapia preoperatoria).

La invasión al estroma del cérvix, (Estadio IIb) constituyó en casos muy seleccionados, una indicación para histerectomía con linfadenectomía pélvica (histerectomía radical), como tratamiento de elección. Asimismo, unas cuantas pacientes con residual tumoral postradioterapia, fueron consideradas para una cirugía de rescate, (exenteración pélvica).

Como tratamiento paliativo, se valoró la administración de medroxiprogesterona a dosis de 250-500 mg. dos veces por semana. Unos cuantos casos recibieron esquemas de quimioterapia teniendo como base la adriamicina a dosis habituales.

Los factores pronósticos analizados en esta serie fueron: resultados de acuerdo a la edad, al tipo histológico, al grado de diferenciación celular en los adenocarcinomas, a la etapa clínica de la clasificación clínico-quirúrgica y al tipo específico de tratamiento instituido por estadio clínico.

Los resultados fueron sometidos a análisis estadístico mediante prueba de Chi cuadrada o método directo de Fisher.

Tabla I
CÁNCER DEL ENDOMETRIO ASPECTOS
CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Edad*	Años	No. de pacientes	Por ciento
	24 a 40	9	6.7
	41 a 60	68	50.7
	61 a 80	48	35.8
	81 a 92	9	6.7
Histopatología:			
	Adenocarcinomas	106	79.1
	Ca. adenoescamoso	14	10.4
	Adenoacantomas	11	8.2
	Ca. células claras	3	2.2
Estadios clínicos:			
	I	57	42.5
	II	23	17.1
	III	37	27.6
	IV	17	12.6
	Total:	134	99.8

*Edad menor: 24 años. Mayor, 92 años. Edad media, 58 años.

RESULTADOS

Durante el lapso analizado se atendieron en el Servicio 260 pacientes de las que 208, (60.0%) recibieron tratamiento específico. Setenta y cuatro de estas enfermas, (35.5%) abandonaron sus controles sin evidencia de enfermedad durante los primeros meses consecutivos al tratamiento y para los fines de esta comunicación, no fueron considerados para los resultados finales. De las 134 pacientes restantes, en 65 (48.5%) se demostró fracaso de la terapéutica empleada y 69, (51.4%) evolucionaron de 24 meses a 10 años con una media de 30 meses sin evidencia de enfermedad. Los aspectos clínico-patológicos relevantes del grupo analizado, se muestran en la Tabla I.

Relación edad y pronóstico

Se analizó este parámetro en 115 pacientes en quienes se documentó dicha información. La edad menor en 53 casos que evolucionaron sin actividad tumoral, fue 26 años y la mayor, 86. La edad media para este grupo correspondió a 56 años. Para las pacientes con fracaso terapéutico, (62 casos) la edad menor fue 24 años y la mayor, 92. La edad media fue 60 años.

Setenta y dos pacientes contaban con 60 años de edad o menos. La mitad de ellas evolucionó sin evidencia de enfermedad. La cifra de seguimiento sin tumor para el resto del grupo, fue de 39.5%. Tabla II.

Histopatología y pronóstico

Evolucionaron sin actividad tumoral, 58 de 105 adenocarcinomas, (55.2%); 5 de 11 adenoacantomas, (45.4%); 4 de 14 carcinomas adenoescamosos, (28.5%) y 1 de 3 carcinomas de células claras, ($P > 0.05$). La evolución sin evidencia de enfermedad de acuerdo al grado de diferenciación celular en 70 adenocarcinomas, fue la siguiente: bien diferenciado, 18 de 30 (60.0%); moderadamente diferenciado, 16 de 28, (57.1%) y poco diferenciado, 4 de 12, (33.3%). $P = 0.21$. N.S.

Tabla II
CÁNCER DEL ENDOMETRIO RELACIÓN EDAD Y
PRONÓSTICO (115 PACIENTES)

	Evolución sin enfermedad*		
	No. de pacientes	Por ciento	
24 a 60 años	36/72	50.0	N.S.
61 a 92 años	17/43	39.5	

*Media de seguimiento: 30 meses.

Se incluyen 5/8 pacientes con 40 años o menos (62.5%).

Clasificación clínico-quirúrgica y pronóstico

Evolucionaron de 24 meses a 10 años sin evidencia de enfermedad, 67 de 128 pacientes, (52.3%) en las que se corroboró a través de laparotomía exploradora la clasificación del padecimiento. Se incluyen 39 de 51 pacientes clasificadas en estadio I, (76.4%); 17 de 23, (73.9%) en estadio II; 10 de 37, (27.0%) en estadio III y 1 de 17, (5.8%) en estadio IV. $P = 0.001$.

Estadio clínico I. Evolucionaron sin evidencia de enfermedad por el lapso descrito, 18 de 20 pacientes clasificadas en etapa Ia, (90.0%); 13 de 15 en etapa Ib, (86.6%) y ocho de 16 en etapa Ic, (50.0%). Tabla III.

Seis pacientes con tumor limitado clínicamente al cuerpo uterino y contraindicación quirúrgica, fueron tratadas con radioterapia. Únicamente en dos de ellas, se obtuvo seguimiento sin evidencia de enfermedad.

Como se muestra en la Tabla III, los resultados del tratamiento en pacientes con cáncer limitado al endometrio o con invasión a la mitad del miometrio, no variaron significativamente en pacientes manejadas con cirugía, radioterapia preoperatoria o radioterapia postoperatoria. La invasión a la profundidad del miometrio afectó significativamente la respectiva evolución, independientemente del procedimiento terapéutico empleado.

Las causas de fracaso terapéutico en las 14 enfermas que tuvieron esta evolución, obedecieron a complicaciones postratamiento en tres pacientes, (una por complicaciones enterales después de radioterapia y dos por complicaciones postoperatorias) y por falla cardíaca sin evidencia de enfermedad en una anciana de 76 años. Diez pacientes desarrollaron recurrencias tumorales y se perdieron con actividad tumoral.

Estadio clínico II. Evolucionaron sin evidencia de enfermedad cinco de seis pacientes en estadio IIa y 12 de 17 en estadio IIb (Tabla IV).

Tres de las 15 pacientes tratadas quirúrgicamente en la etapa IIb, fueron sometidas a histerectomía radical. El resto, a panhisterectomía con radioterapia pre o postoperatoria. En seis casos se demostró fracaso de la terapéutica empleada: Una paciente falleció por complicaciones de una histerectomía radical y cinco desarrollaron recurrencias tumorales no rescatables con otros procedimientos terapéuticos.

Estadio clínico III. Diez de 37 pacientes diagnosticadas en esta etapa clínica, (27.0%) evolucionaron sin evidencia de enfermedad. Se incluyen 5 de 14 en etapa IIIa, (35.7%);

Tabla III
CÁNCER DEL ENDOMETRIO CLASIFICACIÓN CLÍNICO-QUIRÚRGICA Y EVOLUCIÓN

Tratamiento	Estadio I Evolución sin evidencia de enfermedad*							
	Estadio Ia		Estadio Ib		Estadio Ic		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1. Cirugía	11/12	91.6	6/8	75.0	2/5	40.0	19/25	76.0
2. Radioterapia preoperatoria	5/5	100	3/3	100	3/5	60.0	11/13	84.6
3. Radioterapia postoperatoria	2/3	66.6	4/4	100	3/6	50.0	9/13	69.2
	18/20	90.0	13/15	86.6	8/16	50.0	39/51	76.4
P=0.003								

*Media de seguimiento: 30 meses. 1 y 2 vs. 3= N.S.

2 de 6 en etapa IIb, (33.3%) y 3 de 17, (17.6%) en etapa IIIc. Tabla V.

En 27 pacientes de esta etapa clínica se demostró fracaso de la terapéutica empleada. Se incluyen nueve pacientes en etapa IIIa con recurrencia tumoral; cuatro en etapa IIb por la misma causa y 14 en etapa IIIc por las siguientes causas: una de cinco pacientes falló por complicaciones de una histerectomía radical; en 10 casos hubo persistencia tumoral de los que sólo una paciente fue candidata a cirugía de rescate mediante una exenteración pélvica total. Esta enferma abandonó sus controles sin evidencia de enfermedad, cinco meses después de la cirugía. Tres pacientes con control inicial de la enfermedad, desarrollaron ulteriormente recurrencias tumorales.

Dos pacientes en etapa IIIc que evolucionaron sin evidencia de enfermedad, formaron parte de un grupo de cinco enfermas sometidas a histerectomía radical que recibieron radioterapia en el postoperatorio. La tercera, recibió radioterapia en el postoperatorio de una panhisterectomía en la que se demostró la presencia de tumor en el tercio interno de un parametrio.

Nueve de las 10 pacientes que lograron control sin evidencia de enfermedad en esta etapa clínica, recibieron radioterapia como parte de su tratamiento.

Estadio clínico IV. Se atendieron 17 pacientes en esta etapa clínica, cinco con invasión a recto o vejiga, (Estadio IVa) y 12 con carcinomatosis peritoneal demostrada durante una laparotomía exploradora. (Estadio IVb).

Tres pacientes en etapa IVa recibieron radioterapia como procedimiento de elección y dos fueron sometidas a cirugía: Una exenteración pélvica total y una panhisterectomía mas resección del recto sigmoides y radioterapia postoperatoria.

Una paciente tratada con radioterapia fue candidata a exenteración pélvica total por residual tumoral.

Únicamente la enferma manejada mediante resección del sigmoides, evolucionó tres años sin evidencia de enfermedad. El resto desarrolló recurrencia tumorales.

Seis pacientes en etapa IVb, recibieron hormonoterapia paliativa y dos quimioterapia. Una paciente tratada con hormonoterapia tuvo una respuesta parcial a nivel pélvico y otra, una evolución estacionaria de su enfermedad por 22 meses.

Recurrencias tumorales. Treinta y cinco enfermas con control inicial de la enfermedad, desarrollaron recurrencia tumorales entre tres meses y 48 meses después de la terapéutica, con una media de presentación de 10 meses. Tabla VI. Diez y nueve pacientes cursaron con recurrencia locales, nueve en vagina y parametrios (47.3%); cinco en vagina, (26.3%); y cinco en parametrios, (26.3%). Once pacientes mostraron metástasis a distancia y cinco recurrencias a nivel local y a distancia.

Los sitios de presentación de 16 recurrencias a distancia fueron, pulmón seis casos (37.5%) carcinomatosis cinco (31.2%); metástasis cervicales tres, (18.7%) y metástasis óseas, dos (12.5%).

Ocho pacientes con recurrencias tumorales recibieron hormonoterapia paliativa, observándose en una de ellas respuesta objetiva al tratamiento. Esta enfermedad desarrolló cuatro años después de una panhisterectomía, recurrencia en pared abdominal y metástasis pulmonares. Se apreció desaparición de la actividad tumoral abdominal y evolución estacionaria de la actividad tumoral pulmonar durante un año.

Cuatro pacientes recibieron quimioterapia paliativa sin apreciarse ningún tipo de respuesta al tratamiento.

Tabla IV
CÁNCER DEL ENDOMETRIO CLASIFICACIÓN CLÍNICO-QUIRÚRGICA Y EVOLUCIÓN

Tratamiento	Estadio II Evolución sin evidencia de enfermedad*					
	IIa		IIb		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Cirugía	2/2	100	1/3**	33.3	3/5	60.0
Radioterapia preoperatoria	1/1	100	3/3	100	4/4	100
Radioterapia postoperatoria	2/3	66.6	7/9	77.7	9/12	75.0
Radioterapia	-	-	1/2	50.0	1/2	50.0
	5/6	83.3	12/17	70.5	17/23	73.9

*Media de seguimiento: 30 meses. ** Histerectomía radical

Tabla V
CÁNCER DEL ENDOMETRIO CLASIFICACIÓN CLÍNICO-QUIRÚRGICA Y EVOLUCIÓN

	Evolucion sin evidencia de enfermedad*							
	Estadio II'						Total	
	IIa		IIb		IIc			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cirugia	1/3	33.3	-	-	0/4	-	1/7	14.2
Radioterapia preoperatoria	2/6	33.3	-	-	-	-	2/6	33.3
Radioterapia postoperatoria	2/5	40.0	2/4	50.0	3+/6	50.0	7/15	46.6
Radioterapia	-	-	0/2	-	0/7	-	0/9	-
	5/14	35.7	2/5	33.3	3/17	17.6	10/31	27.0

Significancia N.S.

*Medio de seguimiento: 30 meses. *2/5 pacientes con ganglios pélvicos positivos.

COMENTARIO

EL cáncer del endometrio constituye el 40% de los cánceres de la esfera ginecológica en países como la Unión Americana donde esta enfermedad, se presenta con una frecuencia una y media veces mayor a la del cáncer de ovario y tres veces mas alta que la del cáncer invasor del cérvix.^{5,7} En nuestro país, su frecuencia es menor pues constituye únicamente el 5% de los cánceres de la esfera ginecológica que se atienden en hospitales de concentración que tratan padecimientos oncológicos,^{1,2} razón por la que resulta de interés el análisis de casuísticas de Instituciones que atienden población abierta como lo es el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

La postura anterior, se ve favorecida al disponer actualmente de una clasificación de carácter clínico-quirúrgico que induce al médico tratante a ofrecer de primera instancia a sus pacientes una exploración quirúrgica, destinada a conocer la extensión real del padecimiento y a resolver a través de esta intervención, la terapéutica de la enfermedad o parte de ella. La oportuna información respecto al comportamiento biológico del cáncer, permite inferir a partir de los hallazgos quirúrgicos el pronóstico de cada caso en particular, situación que justifica plenamente la búsqueda de información respecto a lo que acontece en nuestro medio, con los diferentes aspectos de la enfermedad que nos ocupa.

Vale la pena considerar algunas aportaciones recientes al enfoque terapéutico del cáncer endometrial, como lo es la sistematización de la conducta quirúrgica indicada en estas pacientes^{5,6}. El estudio citológico de lavado peritoneal o de ascitis, la toma de muestras para biopsia de tejidos

sospechosos, incluyendo el epiplón mayor; las biopsias selectivas de ganglios pélvicos y de la región paraaórtica y la apertura del útero en búsqueda de invasión profunda del miometrio (dato que deberá ser corroborado por un patólogo bien informado). Este hallazgo, orientará al cirujano respecto a la conveniencia de realizar una toma de biopsias ganglionares mas intencionada y cuidadosa, o inclusive una verdadera linfadenectomía en búsqueda de metástasis.

El procedimiento terapéutico considerado de primera línea en esta serie, fue la cirugía consistente en histerectomía total abdominal extrafascial, mas salpingooforectomía bilateral. Algunos casos manejados durante los primeros años del estudio, recibieron radioterapia intracavitaria previa a la histerectomía, ya que éste era uno de los procedimientos terapéuticos aceptados internacionalmente durante esa época.^{1,5}

La radioterapia se empleó como procedimiento de elección en etapas tempranas cuando existió contraindicación quirúrgica y como procedimiento paliativo en lesiones muy avanzadas. Se utilizó radioterapia postoperatoria en presencia de invasión profunda del miometrio; asimismo, con diagnóstico de invasión cervical en pacientes no candidatas a histerectomía radical y en presencia de metástasis ganglionares pélvicas en pacientes tratadas con histerectomía radical.

La evaluación de los resultados en esta serie, muestra que 74 pacientes de 208 tratadas, (35.5%) no fueron consideradas para los resultados finales al haber abandonado sus controles sin evidencia de enfermedad durante los primeros meses consecutivos al tratamiento. En 65 de las 134 pacientes restantes, (48.5%) se demostró fracaso de la terapéutica instituida y 69 (51.4%) evolucionaron entre 24 meses y 10

Tabla VI
CÁNCER DEL ENDOMETRIO RECURRENCIAS TUMORALES*

Ubicación	I		II		III y IVa		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Locales	2	20.0	4	80.0	13	65.0	19	54.2
A distancia	7	70.0	-	-	4	20.0	11	31.4
Locales y a distancia	1	10.0	1	20.0	3	15.0	5	14.2
	10	100	5	100	20	100	35	99.8

*Tiempo de presentación: Menor, 3 meses. Mayor, 48 meses. Media: 10 meses.

años con una media de 30 meses, sin evidencia de enfermedad.

Informes internacionales como los de la F.I.G.O. de 1988,⁸ informaron cifras de curación en 9,832 pacientes de 14,379 tratadas, cifras que informan 68.3% de todos los casos. En la Unión Americana se informan datos similares destacando autores como Cohen J.C.⁹, que en ese país las cifras de curación ascienden a 84% para la mujer blanca y son de 55% para las de raza negra.

El reporte de seguimiento sin evidencia de enfermedad a 30 meses en 51.4% de los casos manejados en nuestro Servicio, probablemente sea menor al real, ya que 35.5% de los casos fueron eliminados por no tener un óptimo seguimiento. Estas pacientes, la mayoría en estadio I, dejaron de asistir a sus controles sin evidencia de actividad tumoral.

Se ha considerado que la edad constituye un factor pronóstico de cierta relevancia en el cáncer endometrial.^{5,9,10} Pacientes jóvenes evolucionan mucho mejor que las de edad más avanzada, al mostrar tumores mejor diferenciados.⁵ Hofman K,¹⁰ en un grupo de 35 mujeres de 75-92 años, encontró que sólo 23% cursaba con lesiones estadio I, grado 1 y que 77% mostraba invasión profunda del miometrio o estadios avanzados de la enfermedad. El grupo de Ginecología Oncológica de la Unión Americana,⁹ ha publicado al respecto en pacientes clasificadas en estadio I y IIa, cifras de curación de 96.3% en el grupo de edad de 40 años o menos; de 87.3%-94.4% en enfermas de 41-60 años y menos de 80% en pacientes de mayor edad. El grupo menos favorecido fue el de los 80 años y más con 53.6%.

La evaluación de este parámetro en la serie aquí presentada, mostró una evolución sin evidencia de enfermedad de 50% en las pacientes con edad igual o menor a 60 años y de 39.5% para los 61 años y más. Únicamente ocho pacientes contaban con 40 años o menos y en ellos la supervivencia sin tumor fue de 62.5%.

Respecto a la clasificación histopatológica, evolucionaron sin evidencia de enfermedad, 58 de 105 adenocarcinomas, (55.2%); cinco de 11 adenoacantomas, (45.4%); cuatro de 14 carcinomas adenosquamosos, (28.5%) y uno de tres carcinomas de células claras, (33.3%). La graduación histológica de los adenocarcinomas, incluyó de la siguiente manera en el pronóstico: tuvieron seguimiento sin tumor, 18 de 30 carcinomas bien diferenciados, (60.0%); 16 de 28 moderadamente diferenciados, (57.1%) y cuatro de 12 poco diferenciados, (33.3%).

Es conocido que los carcinomas de peor pronóstico son los adenosquamosos, los de células claras y los serosos papilares, tumores cuyas cifras globales de curación difícilmente rebasan el 40-50%.^{9,11} En cuanto a la graduación histológica, algunos autores consideran que los adenocarcinomas grado 3 tienen un riesgo 15 veces mayor para recurrencias tumorales, al compararlos con el resto de las lesiones.¹¹ Zaino J.R. y col.⁹ publicaron recientemente las siguientes cifras de curación para el grupo de Ginecología Oncológica de la Unión Americana, en el que predominaron tumores estadios I y II ocultos: Grado 1, 91.1% para 333 pacientes; grado 2, 82% para 278 pacientes y grado 3, 66.4% para 208 enfermas. Estos resultados son mejores que los obtenidos en nuestro

Servicio, situación justificable en virtud de que aquí se incluyeron estadios I, II y III.

Los resultados de la presente serie de acuerdo a la clasificación clínico-quirúrgica, mostraron evolución sin evidencia de cáncer en 39 de 51 pacientes clasificadas en estadio I, (76.4%); 17 de 23, (73.9%) en estadio II; 10 de 37, (27.0%) en estadio III y I de 17, (5.8%) en estadio IV.

Un informe de la F.I.G.O. con base en la clasificación vigente hasta 1988, informó cifras de curación en 72.3% de los Estadios I; de 56.4% para los II; 31.5% para los III y 10.0% para los IV.⁸ De acuerdo con autores como Homesly D.H.,¹¹ una evaluación más reciente de este organismo ofreció los siguientes resultados: 90% para el estadio I; 83% para el II y 43% para el estadio III.

Vale la pena enfatizar que las cifras globales de seguimiento sin tumor de 51.4% aquí informadas, recuerdan a la de 55% referida para la población negra de la Unión Americana.⁸ Un informe reciente del Instituto Nacional del Cáncer de ese país,¹² atribuye en partes esos resultados a que 25% de la población negra cursaba con estadios III o IV, comparando con 10% de esas etapas para la población blanca. Desafortunadamente los estadios III y IV representaron 40.2% de los casos tratados en nuestra institución.

Respecto a la etapa clínica I, evolucionaron sin evidencias de enfermedades en esta serie, 18 de 20 pacientes clasificados en estadios Ia, (90.0%); 13 de 15, (86.6%) de las clasificadas en estadio Ib y 8 de 16, (50.0%) de las clasificadas en estadio Ic. Los resultados señalados no mostraron grandes diferencias al evaluar los esquemas de tratamientos empleados, salvo en las pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria, en las que se obtuvo 69.2% de seguimiento sin evidencia de cáncer, (9 de 13) contra 84.6% para las de radioterapia preoperatoria, (11 de 13) y 76% para la cirugía, (19 de 25). Cabe destacar, que la invasión profunda del miometrio, estuvo estrechamente vinculada a los resultados obtenidos en las pacientes radiadas en el postoperatorio.

A partir de los inicios de la década de los ochentas, se documentó que las pacientes con lesiones tempranas evolucionaban igual con o sin radioterapia preoperatoria,^{4,5,6} razón por la que esta variedad de tratamiento dejó de emplearse rutinariamente en estos casos y empezó a utilizarse con mayor frecuencia en el postoperatorio de enfermas de riesgo para desarrollar recurrencias, como aquellas con lesiones grado 2 y 3 y en casos de invasión al miometrio.^{6,11}

El informe de invasión profunda al miometrio, constituye uno de los factores pronósticos más adversos para esta etapa clínica.¹¹ En ausencia de invasión al miometrio, las cifras de curación rebasan el 90%.^{9,11} Con invasión superficial, varían entre 82.4%⁵ y 87.6%⁹; con invasión a la mitad de esta estructura, oscilan entre 78.0%⁵ y 84.5%⁹ y con invasión profunda, entre un 62.9%⁹-66.8%⁵ y un 75%¹¹. Pacientes con invasión de más de la mitad del miometrio, tienen un riesgo 6.4 veces mayor a mostrar metástasis paraaórticas y 6.7 de tener estadios clínico-quirúrgicos más avanzados, que aquellas pacientes que muestran invasión al miometrio menor de 50%.¹³

Otro factor aunado a un mal pronóstico para el estadio I, es la invasión vascular por células tumorales y la presencia

de infiltrado linfocitario perivascular, hallazgos que se han vinculado a metástasis ocultas en pacientes cuya enfermedad progresa después de la cirugía.¹⁴ Se informa 14% de casos en estadio I con afectación capilar y 44% de recurrencias en estas pacientes.^{5,6} La poca diferenciación celular y la invasión profunda del miometrio, favorecen la invasión vascular.¹⁴

La deficiente evolución de cuatro de las seis pacientes tratadas con radioterapia del presente análisis, pudiese estar vinculada en tres de ellas, a factores pronósticos adversos como los mencionados anteriormente y que no pudieron documentarse por falta de una intervención quirúrgica.

La radioterapia radical tiene un lugar bien establecido como procedimiento adyuvante de la cirugía en pacientes de riesgo para el desarrollo de recurrencia tumoral,^{5,6,15} y ofrece razonables cifras de curación cuando es administrada como único procedimiento terapéutico, en pacientes con contraindicación formal para la cirugía como las de nuestro estudio.^{6,16} El Dr. Ayala HJR y col. informaron en nuestro medio, un seguimiento a 18 meses sin enfermedad, en cuatro de nueve pacientes así manejadas (44%).¹⁷

En cuanto a la etapa clínica II, los resultados aquí presentados en 23 pacientes, no varían mucho respecto a la cifra de 83% informada por Homesley D.H.,¹¹ con base en la clasificación clínico-quirúrgica de la F.I.G.O. Este autor concluía en 1994,¹¹ que no estaba claro el que la invasión al cérvix por sí, fuese capaz de disminuir las supervivencias en el cáncer endometrial. Las cifras de curación para esta etapa de acuerdo al reporte de la F.I.G.O. para 1988, fueron de 56.4%.⁵ Cabe destacar que cinco pacientes del presente estudio con invasión al cérvix, tratadas mediante histerectomía radical, informaron ganglios metastásicos y fueron reclasificadas en etapa IIIc.

La evaluación de las pacientes clasificadas en etapa III, mostró en nuestro análisis un pronóstico más favorable para el grupo IIIa y IIIb, con seguimiento sin enfermedad en 35.2% y 33.3% respectivamente. Únicamente en dos de ocho pacientes con metástasis ganglionares, (25.0%) se obtuvo una evolución sin evidencia de enfermedad. La presencia de tumor parametrial documentado en nueve pacientes de las que en ocho fracasó el tratamiento, constituyó uno de los factores pronósticos más adversos del presente análisis.

Hasta 15% de las pacientes con tumores limitados al cuerpo uterino suele presentar lavados peritoneales positivos para células malignas⁵ y 50% de dichas enfermas morirán por actividad tumoral.^{9,11} Estos casos clasificados en etapa IIIa, al igual que aquellos con reporte de metástasis a los anexos, son los de mejor pronóstico para esta etapa clínica. El grupo de Ginecología Oncológica de la Unión Americana, denomina estadio clínico III con enfermedad óptima, a aquellos casos con residuales tumorales menores o iguales a 1 cm. por unidad y como enfermedad subóptima, el resto de dichas etapas.¹⁸

En cuanto a la etapa clínica IVa, tres de cinco pacientes fueron manejadas con finalidad curativa, una con resección del sigmoides mas radioterapia; otra, con una exenteración pélvica total mas radioterapia y la tercera, con exenteración pélvica total por residual postradioterapia. Únicamente la enferma tratada con panhisterectomía mas resección del sigmoides, evolucionó sin evidencia de enfermedad.

La exenteración pélvica es un procedimiento aceptado como modalidad terapéutica para algunas pacientes vírgenes de tratamiento y como medida de salvamento en casos seleccionados de residuales o de recurrencias postradiación. N. Morris y col.¹⁹ revisaron recientemente el lugar que tiene esta intervención en el manejo de la neoplasia que nos ocupa y encontraron 31 casos en cuatro Instituciones de la Unión Americana, siete de ellos como primer tratamiento. La supervivencia a cinco años sin actividad tumoral para todo el grupo fue de 45%.

Cabe mencionar que durante el lapso analizado se efectuaron en nuestro servicio cuatro exenteraciones pélvicas totales, evolucionando tres casos con recurrencias tumorales 6, 8 y 12 meses después del procedimiento quirúrgico. La otra paciente se ausentó del Servicio sin evidencia de actividad tumoral cinco meses después del procedimiento y no fue considerada para los resultados de este análisis.

En 35 pacientes de las 135 tratadas, (26.1%) se demostró el desarrollo de recurrencias tumorales, las que se presentaron entre 3 y 48 meses con una media de 10. Estas fueron a nivel local en 19 casos, a distancia en 11 y a nivel local y a distancia en cinco. La vagina se vio afectada en forma aislada o conjuntamente con los parametrios en 14 casos (40.0%) y los parametrios en forma aislada en otros cinco (14.2%). La diseminación a distancia se apreció fundamentalmente en pulmón, (37.5%) y mediante carcinomatosis, (31.2%).

No obstante que 18 pacientes con lesiones avanzadas recibieron tratamiento de índole paliativo, en ningún caso logró obtenerse control de la enfermedad. Una de ocho pacientes del grupo de recurrencias tumorales y una de seis del grupo clasificado como IVb (14.2%) mostraron algún tipo de respuesta objetiva a la hormonoterapia.

Se estima que entre 11% y 17% de las pacientes tratadas de cáncer endometrial desarrollarán recurrencias tumorales y que éstas ocurrirán dentro de los tres primeros años en más de 90% de los casos.^{8,20,21} Las recurrencias locales ocurren tanto en vagina como en parametrios y los pulmones y el abdomen alto, son los sitios representativos de la diseminación a distancia.^{15,21} Menos de 20%, de los casos podrán ser resueltos con segundas líneas de tratamiento^{8,21} y son las recurrencias vaginales las susceptibles de control.¹⁵

Autores como Cohen J.C.,⁸ estiman que más de 65% de las pacientes con actividad tumoral postratamiento, cursan con determinaciones elevadas de Ca-125 por lo que este marcador deberá formar parte del seguimiento de dichas pacientes.^{10,11,20} Hoffman K. y col.¹⁰ han concluido que un buen estudio clínico que incluya citología vaginal y determinaciones de antígeno Ca-125, dará 95% de confiabilidad en el diagnóstico de recurrencias tumorales en el cáncer endometrial.

La terapia paliativa con base de progestágenos, se acompaña de respuestas objetivas en 20% de los casos^{11,22} y son las pacientes con receptores de progesterona positivos, las candidatas a beneficiarse con dichas respuestas.⁸

No obstante los informes de respuestas objetivas del orden de 30-50% informadas por algunos autores, con esquemas de quimioterapia que incluyen fármacos como el platino, la adriamicina y el etopósido,^{22,23,24} continúa aún en

proceso de investigación el tratamiento ideal para la enfermedad avanzada y recurrente.

REFERENCIAS

1. Tenorio GF, Vazquez LA, Labastida S, Canseco JF. *Carcinoma del endometrio. Estudio de 354 casos*. Cir y Cir. 1988;55:193-198.
2. Torres LA, Roman BE, Plata NP, García GH, Hernández AD. *Cáncer Ginecológico. Magnitud del problema clínico. Unidad de Oncología Hospital General de México S.S.* Ginecol Obstet Mex. 1989;57:109-116.
3. *Neoplasias malignas por Topografía en mujeres. Registro Hospitalario de Neoplasias en México. Dir. Gral. Epidemiol. Secretaría de Salud.* 1a. Ed. 1997. p. 27.
4. Torres LA, Ojeda OJ. *Cáncer del Cuello del Útero*. Ginecol Obstet Mex. 1980;47:119-136.
5. Disala JP, Creasman TW. *Adenocarcinoma del útero. En Oncología Ginecológica Clínica*. Ed. Mosby/Doyma. 4a. Ed. 1994. 156-193.
6. Creasman TW, Eddy LG. *Adenocarcinoma of the Uterine Corpus*. En: *Gynecologic Oncology*. Knapp Cr and Berkowitz Sr. Ed. Mc Graw-Hill Inc. Second Ed. 1993:222-236.
7. *Uterus (Endometrial) Cancer. Cancer Facts and Figures*. American Cancer Society. 1996:15.
8. Cohen JS, Rabinan JL. *Endometrial Cancer. Management of High Risk and Recurrence*. Cancer. 1995;76:2044-52.
9. Zaino JR, Kurman JR, Diana KL, Morrow CP. *Pathologic Models to predict Outcome for women with Endometrial Adenocarcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study*. Cancer. 1996;77:115-1121.
10. Hoffman K, Nekhtyudov L, Deligdisch L. *Endometrial Carcinoma in Elderly women*. Gynecol Oncol. 1995;58:198-201.
11. Homesley HD, Zaino R. *Endometrial Cancer: Prognostic Factors*. Seminars in Oncol. 1994;21:71-78.
12. Hill AH, Elzey JW, Harlan CL, Greenberg SR, Barret JR, Chen WV. *Racial Differences in Endometrial Cancer Survival: The Black/White cancer Survival Study*. Obstet Gynecol. 1996;88:919-926.
13. Larson MD, Connor PG, Brust KS, Krawisz RB, Johnson KK. *Prognostic Significance of Gross Myometrial Invasion with Endometrial Cancer*. Obstet Gynecol. 1996;88:394-398.
14. Ambros AR, Kurman JR. *Combined Assessment of vascular and myometrial Invasion as a model to Predict Prognosis in Stage I Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterine Corpus*. Cancer. 1992;69:1424-1431.
15. Ackerman I, Malone S, Thomas G, Franssen E, Balogh J, Dembo A. *Endometrial Carcinoma. Relative Effectiveness of Adjuvant Irradiation vs Therapy Reserved for Relapse*. Gynecol Oncol. 1996;60:177-183.
16. Chao CKS, Grgsby WP, Perez AC, Match GD, Herzog T, Camer MH. *Medically Inoperable Stage I Endometrial carcinoma. INT J Radiation Oncology Biol Phys*. 1996;34:27-31.
17. Ayala HJR, Guzmán GJ. *Radioterapia en Cáncer de Endometrio. Análisis de 53 casos*. Ginecol Obstet Mex. 1992;60:205-208.
18. Homesley DH. *Management of Endometrial Cancer*. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:529-534.
19. Morris M, Alvarez DR, Kinney KW, Wilson OT. *Treatment of Recurrent Adenocarcinoma of The Endometrium with pelvic Exenteration*. Gynecol Oncol. 1996;60:288-291.
20. Reddich MJ, Burke WT, Morris M, Tomos L, Levenback CH, Gershenson MD. *Surveillance for Recurrent Endometrial Carcinoma: Development of a Follow up Scheme*. Gynecol Oncol. 1995;59:221-225.
21. Berchuck A, Anspach C, Evans CA, Soper J, Rodríguez CG, Doge R, Robboy S, Clarke-Pearson LD. *Postsurgical Surveillance of Patients with FIGO Stage I/II Endometrial Adenocarcinoma*. Gynecol Oncol. 1995;59:20-24.
22. Pinelli MD, Fiorica UJ, Roberts SW, Hoffman SM, Nicosia VS, Cavanagh D. *Chemotherapy plus Sequential Hormonal Therapy for advanced and Recurrent Endometrial Carcinoma: A Phase II Study*. Gynecol Oncol. 1996;60:462-467.
23. Cornelson LT, Baker RT, Piver SM, Debra HL, Rigoli BA. *Cisplatin, Adriamycin, Etoposide, Megestrol Acetate versus Melphalan, 5-Fluorouracil, Medroxyprogesterone acetate in the Treatment of Endometrial Carcinoma*. Gynecol Oncol. 1995;59:243-248.
24. Pierga YJ, Dieras V, Paraíso D, Dorval T, Palangie T, Beuzebocpjour M, Garcia GE, Povillart P. *Treatment of advanced or Recurrent Endometrial carcinoma with Combination of Etoposide, Cisplatin, and 5-Fluorouracil. A Phase II Study*. Gynecol Oncol. 1996;60:59-63.

Peritonitis secundaria a piometra perforado en una paciente con cáncer cervical: informe de un caso.

DR. GERARDO SALEH MATA* DR. INDALECIO GUSTAVO MARTÍNEZ VELASCO**
DRA. ANA OLIVIA GONZÁLEZ CHÁVEZ*** DR. MARIO ROMÁN GONZÁLEZ****
DR. ALEJANDRO TIRADO SALDÍVAR*****

RESUMEN

Se describe un caso en una mujer postmenopáusica con piometra perforado, cuyas manifestaciones clínicas correspondieron a un cuadro de peritonitis generalizada. En la literatura inglesa se informan 15 casos y únicamente dos debido a cáncer cervical, siendo éste el tercero informado con detalle. Hacemos las consideraciones pertinentes acerca del manejo de esta complicación extremadamente rara.

(Saleh MG, y col. *Peritonitis secundaria a piometra perforado en una paciente con cáncer cervical: Informe de un caso.* Ginec Obst Mex 1998; 66:389)

SUMMARY.

We describe a clinical case of a postmenopausal woman with a perforated pyometra with clinical manifestations of generalized peritonitis. In the english literature there are 15 reported cases and only 2 secondary to cancer of cervix, our case is the 3rd. case reported in detail. We make pertinent considerations regarding the management of this extremely rare complication.

(Saleh MG, y col. *Secondary peritonitis due to perforated pyometra in a patient with cervical cancer: Case report.* Ginec. Obst. Mex. 1998;66:389)

El piometra, inicialmente descrito por Clarke en Londres en 1812, se define como la acumulación de pus en la cavidad intrauterina debida a una interferencia con su drenaje natural.¹ Su incidencia se ha informado de 0.01 a 0.05% en pacientes ginecológicas.²⁻³ Su etiología es variada, la más frecuente es la neoplasia maligna del útero llegando a ocupar el 60% de los casos; otras causas más raras son los tumores benignos de cérvix (fibromas, pólipos), historia de operaciones ginecológicas cervicales (amputación, conización), cervicitis postradioterapia, cervicitis atrófica e infección puerperal.^{1,4} La perforación como una

complicación del piometra es un evento extremadamente raro; en la literatura mundial se han informado únicamente 15 casos.⁶ (Tabla I). Aquí se informa el tercer caso de piometra perforado espontáneamente a la cavidad peritoneal, en una paciente con cáncer de cérvix,

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 65 años paridad 5, menopausia 20 años antes. Ingresó al servicio de urgencias por cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal difuso de ocho días de evolución asociado a náuseas, vómito, hipertermia y

Hospital General de Cd. Victoria, Tamaulipas. Secretaría de Salud.

*Subjefe del Servicio de Gineco-Obstetricia

**Ginecoobstetra-perinatólogo

***Residente del 4º. Año de la especialidad en Gineco-obstetricia

****Departamento de Anatomía Patológica

*****Jefe del Servicio de Medicina Interna

Tabla I.
CASOS DE PIOMETRA CON PERFORACIÓN ESPONTÁNEA INFORMADOS A LA FECHA.

Caso	Año	Autores	Edad	Síntomas	Diagnóstico preoperatorio	Enfermedad causal	Tratamiento
1	1949	Crisp y Clain ¹¹	72	Dolor abdominal, vómito	Peritonitis, perforación intestinal	Cáncer cervical	HTA + SOB
2	1959	Lister ¹⁶	47	dolor abdominal	Peritonitis	Cáncer rectal	HTA
3	1976	Chew y Rafnam ¹⁰	66	dolor abdominal, vómito, sangrado vaginal	Peritonitis		Cierre de la perforación
4	1981	Skaane y Katre ¹⁹	68	Dolor abdominal, vómito	Fisiopiometra		Cierre de la perforación HTA
5	1981	Bostoffe y Leharth ⁷	86	Dolor abdominal	Peritonitis		HS, sigmoidostomía
6	1982	Fagg y Sturdee ¹²	86	Dolor abdominal	Peritonitis		HS
7	1985	Hosking ¹⁴	77	Dolor abdominal	Peritonitis	Cáncer endometrial	Ninguno
8	1985	Hansen y Linholt ¹³	67	Dolor abdominal	Peritonitis perforación intestinal		HTA + SOB
9	1985	Hansen y Linholt ¹³	77	Dolor abdominal, vómito	Apandicitis	Cáncer de colon	HS, sigmoidostomía
10	1985	Parkinson y Alderman ¹⁷	78	Dolor abdominal, vómito	Peritonitis perforación intestinal		HTA + SOB
11	1986	Jones y col. ¹⁵	41	Dolor abdominal, vómito	Peritonitis perforación intestinal	Leiomiomatosis	HTA + SOB
12	1989	Bui y Wilkinson ⁹	73	Dolor abdominal, vómito	perforación intestinal isquemia mesentérica		HTA
13	1989	Sussman ²⁰	85	Dolor abdominal	Peritonitis perforación intestinal	Leiomiomatosis	HTA + SOB
14	1991	Rasmussen ¹⁸	82	Dolor abdominal, vómito	perforación intestinal		HTA + SOB
15	1993	Imachi ⁶	67	Dolor abdominal, sangrado vaginal	Peritonitis	Cáncer cervical	HS + SOB
16	1997	Saleh y col.	65	Dolor abdominal, vómito	Peritonitis perforación intestinal	Cáncer cervical	Cierre de la perforación, RT

Abreviaciones. HTA + SOB; histerectomía total abdominal mas salpingooforectomía bilateral, HS; histerectomía subtotal, RT; radioterapia

desorientación. A la exploración física, se encontraba pálida, deshidratada, con respuestas incongruentes; cardiopulmonar sin compromiso, abdomen levemente distendido con dolor generalizado en todo el abdomen, vientre en madera y peristalsis disminuida. Al tacto vaginal, cérvix hipertrofico, con escaso sangrado transvaginal, útero doloroso a la movilización sin poder palpar el tamaño del útero y los anexos adecuadamente por resistencia abdominal. Sus signos vitales eran: FR: 40 x', TA: 120/70 mmHg, T: 37.5 °C, Pulso: 100 x'. Los exámenes informan: Hb: 10.1 mg/dl, leucocitos: 14 500 mm³, con neutrófilos 92%, linfocitos 8%, y bandas 2%. La radiografía simple de abdomen mostraba aire libre subdiafragmático e imagen en vidrio despulido. Fue sometida a laparotomía exploradora con el diagnóstico de abdomen agudo secundario a perforación de víscera hueca. En cavidad abdominal se encontró 700 ml. de material purulento y ninguna perforación intestinal, pero al evaluar el pelvis se encontró un útero edematoso de 7 cm. con perforación a nivel de cuerpo de 1 cm, que abarcaba ambas caras, las salpinges y ligamentos no se visualizaron, se cierra la perforación, posteriormente se lavan cavidades y se colocan drenajes, dejándose la herida abierta, indicándose triple esquema de antibióticos. En el posoperatorio curso con infección de la herida quirúrgica

por *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus vulgaris*, indicándose una cefalosporina de tercera generación. El cultivo de líquido peritoneal no mostró crecimiento bacteriano, la biopsia de la perforación informó necrosis, hemorragia y autólisis severa. Quince días después se cierra la herida por segunda intención y se efectúa colposcopia observándose área de neoformación y necrosis del labio anterior que se extendía a endocervix, por lo que se toma biopsia documentándose carcinoma epidermoide invasor, etapificándose en etapa IIb. Se envía la paciente a radioterapia.

COMENTARIO

La perforación de un piometra es una complicación rara y frecuentemente fatal. El piometra por lo general es asintomático, pero puede manifestarse por la triada sintomática caracterizada por descarga vaginal, sangrado transvaginal y dolor abdominal.⁸ La perforación espontánea de un piometra tiene una edad promedio de presentación de 71.5 años, correspondiendo 86% de los casos a mujeres postmenopáusicas.⁸ En las pacientes con perforación espontánea los signos más importantes son: dolor abdominal (100%), vómito (53%) y sangrado vaginal atípico (20%); en este reporte la paciente presentó datos compatibles de

abdomen agudo sin presentar síntomas del tracto genital.⁶ La exploración física en este caso no reveló datos importantes debido a la resistencia abdominal. Whiteley y col⁶ en su serie de 35 casos de piometra, informan que el útero se encontraba aumentado de tamaño por palpación bimanual en menos de 20%. Los hallazgos de aire libre en la cavidad abdominal se presentan en 67% de los casos, siendo un hallazgo más raro el de fisiopiometra -presencia de aire en la cavidad uterina-.¹⁹ El diagnóstico preoperatorio es difícil, por lo que generalmente se obtiene posterior al procedimiento quirúrgico como fue nuestro caso. En lo que respecta a la etiología del piometra perforado, Imachi y col⁶ únicamente encontraron cinco casos secundarios a enfermedad maligna, correspondiendo dos casos a cáncer de cérvix, dos a cáncer de colon y uno de endometrio. En 66.7% (10 pacientes) no se documentó ningún cáncer y dos pacientes presentaron leiomiomatosis uterina.⁶ En la tabla I se informa de manera resumida la descripción de la caústica mundial en la literatura inglesa.⁶⁻²⁰ La localización de la perforación en la mayoría de los casos es en el fondo uterino, siendo ésta más frecuentemente única y en sólo 13% de los casos múltiple. El tamaño de la perforación por lo general es menor de 10 mm. La cantidad de pus dentro de la cavidad abdominal es en promedio mayor de 100 ml; por otro lado las bacterias más frecuentemente aisladas en este fluido son: *E. coli* y especies de bacteroides, ya sea de manera única o asociada y en el 33% no se aisló ningún microorganismo. En la paciente aquí informada a pesar de no haber crecimiento bacteriano en el fluido peritoneal, se presentó infección en la herida quirúrgica. El tratamiento, en la mayoría de los casos de perforación, se ha efectuado con base en drenaje del material purulento más antibioticoterapia, siendo la histerectomía más salpingooforectomía reservada al caso en particular, pudiéndose realizar en un segundo tiempo cuando está indicada por existir la posibilidad de recidiva del piometra. La mortalidad ocasionada por esta complicación es de 26%.⁹ En el presente caso, el tratamiento quirúrgico aunado al uso de antibióticos para el proceso infeccioso inicial, así como de su complicación, fue primordial, seguido de radioterapia por el estadio avanzado de la neoplasia subyacente, con la consecuente supervivencia de la paciente.

CONCLUSIONES

El diagnóstico preoperatorio de esta entidad es difícil cuando se presenta con signos y síntomas de un abdomen agudo, la mortalidad en la actualidad tiende a disminuir, a

pesar del retraso en la instalación del tratamiento con base en antibióticos y del drenaje quirúrgico. El piometra complicado con perforación espontánea debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del abdomen agudo, en pacientes postmenopáusicas sin signos ginecológicos.

REFERENCIAS

- Henriksen E. *Pyometra associated with malignant lesions of the cervix and uterus*. Am J Obstet Gynecol 1956;72:884-94.
- De Voe RW, Randall LM. *Pyometra: A clinical and pathologic study*. Am J Obstet Gynecol 1949;58:784-9.
- Dodge JM. *Pyometra*. J Ark Med Soc 1966;63:152-66.
- Henriksen E. *Pyometra associated with benign lesions of the cervix and the corpus*. West J Surg 1952;60:305-24.
- Muran D, Drouin P, Thompson FE, Oxom H. *Pyometra*. Can Med Assoc J 1981;125:589-92.
- Imachi M, Tanaka S, Ishikawa S, Matsuo K. *Spontaneous perforation of pyometra presenting as generalized peritonitis in a patient with cervical cancer*. Gynecol Oncol 1993;50:384-88.
- Bostoffe E, Legarth J. *Spontaneous perforation of pyometra with diffuse peritonitis*. Acta Obstet Gynecol Scand 1981;125:589-92.
- Whiteley PF, Hamlett JD. *Pyometra: A reappraisal*. Am J Obstet Gynecol 1971;109:108-12.
- Bui A, Wilkinson S. *Generalized peritonitis due to spontaneous rupture of pyometra*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1989;29:82-3.
- Chew PCT, Ratnam SS. *Spontaneous rupture of a massive pyometra*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1976;16:190-91.
- Crisp WJC, Clain A. *A ruptured pyometra as a surgical emergency*. J Obstet Gynecol 1949;56:237-9.
- Fagg SL, Sturdee DW. *Spontaneous rupture of pyometra*. J R Coll Surg Edinb 1982;27:241.
- Hansen PT, Lindholt J. *Spontaneously perforated pyometra: A differential diagnosis in acute abdomen*. Ann Chir Gynecol 1985;74:294-5.
- Hosking SW. *Spontaneous perforation of a pyometra presenting as generalized peritonitis*. Postgrad Med J. 1985;61:645-6.
- Jones VA, Elkins TE, Wood SA, Buxton BH. *Spontaneous rupture of pyometra due to leiomyoma: A case report*. J Reprod Med 1986;31:637-38.
- Lister UM. *Spontaneous perforation of the uterus*. J Obstet Gynaecol Br Emp 1959;66:988-9.
- Parkinson DJ, Alderman B. *Spontaneous rupture of the uterus associated with pyometra*. Postgrad Med J 1985;61:73-74.
- Rasmussen KL, Knudsen TA, Luckow A. *Perforation of a pyometra mimicking a perforated peptic ulcer*. Arch Gynecol Obstet 1991;248:211-12.
- Skaane P, Katre SP. *Spontaneous rupture of a massive phisopyometra presenting as an acute abdominal emergency*. Forstchr Röntgenstr 1981;134:697-8.
- Sussman AM, Boyd CR, Christy RS, Rudolph R. *Pneumoperitoneum and an acute abdominal condition caused by spontaneous perforation of a pyometra in an elderly woman. A case report*. Surgery 1985;105:230-1.

Apendicitis aguda y embarazo; experiencia en el Hospital Español de México.

RAFAEL MONCAYO VALAREZO*, FELIPE PACHECO BARSALLO**,
HÉCTOR GÓMEZ ROSAS ***, FRANCISCO JOSÉ BERNÁRDEZ ZAPATA****

RESUMEN

La apendicitis aguda es la complicación quirúrgica más frecuente durante el embarazo. Plantea dificultades para el diagnóstico, y requiere de un tratamiento quirúrgico de urgencia. El objetivo de este estudio fue determinar el perfil clínico de esta asociación para establecer bases para el diagnóstico de apendicitis en el embarazo. Se revisaron los casos con diagnóstico preoperatorio de apendicitis y embarazo entre enero de 1990 a diciembre de 1996 en el Hospital Español de México. Se encontraron 17. La edad promedio fue de 28.6 años. De los 17 casos, 12 (70.50%) fueron verdaderamente apendicitis, y el tiempo transcurrido entre la aparición de síntomas y la realización de la laparotomía fue de 43.35 horas. La historia natural de la apendicitis no se modifica por la presencia del embarazo. El dolor abdominal persiste como el síntoma clave y se presentó en 100% de los casos. La laparotomía temprana permite una disminución en la morbilidad y mortalidad materno fetal.

(Moncayo V.R. y col.: *Apendicitis aguda y embarazo. Experiencia en el Hospital Español de México.* Ginec. Obst. Mex. 1998; 66:392)

SUMMARY

Acute appendicitis the most common surgical complication during pregnancy. The diagnosis is difficult and requires an urgent surgical treatment. The basic objective of this article was to determine the clinic profile of this association. We review the cases with acute appendicitis and pregnancy presented since January 1990 to December 1996 in our hospital. We found 17 cases, with an average age of 28.6 years. Of this 17 cases 12 were truly appendicitis. The time between the onset of the first symptom to the laparotomy was of 43.25 hours. The natural history of the appendicitis is not modified by the presence of a pregnancy. Abdominal pain remains as the clue symptom and was present in 100% of the patients. Finally an early diagnosis and treatment allows a reduction in the maternal fetal mortality.

(Moncayo V.,R. y col.: *Acute appendicitis and pregnancy experience at Hospital Español de Mexico.* Ginec. Obst Mex. 1998; 66:392)

Hospital Español de México Mex. D.F.

*Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia

**Residente de segundo año de Cirugía

***Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia

****Médico adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia

Tabla I
TOTAL DE CASOS 17 (100%)

	Laparotomía positiva 12 (70.6%)	Laparotomía negativa 5 (29.5%)
Primer trimestre	1(8.33%)	3(60%)
Segundo trimestre	6(50%)	2(40%)
Tercer trimestre	4(33.33%)	0(0%)
Puerperio	1(8.33%)	0(0%)

La frecuencia a nivel mundial de la apendicitis y embarazo es de un caso por cada 1200¹⁸ o de uno en cada 1440 embarazos. En nuestro país no encontramos reportes que informen acerca de la frecuencia con la que se presenta esta asociación.

Las complicaciones básicas incluyen la perforación apendicular, peritonitis, e incremento en la morbilidad materno-fetal^{3,4,5,6,7,8}.

El presente estudio pretende definir el perfil clínico de la paciente embarazada con un cuadro de apendicitis aguda superpuesta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los archivos clínicos del Hospital Español de México desde enero de 1990 hasta diciembre de 1996, y se buscaron los casos con diagnóstico preoperatorio de apendicitis y embarazo. Así pues se incluyeron a todas las pacientes embarazadas y que tuvieran un diagnóstico

preoperatorio de apendicitis aguda.

Se excluyó a las pacientes a la que se le realizó una apendicectomía profiláctica realizada en cualquier procedimiento quirúrgico ginecoobstétricos.

RESULTADOS

Se encontraron 17 pacientes con diagnóstico clínico preoperatorio de embarazo complicado con apendicitis aguda. La edad osciló entre los 17 y 38 años con una media de 28.6 años. De las 17 pacientes embarazadas con diagnóstico preoperatorio de apendicitis aguda, sólo se encontró apendicitis aguda en 12. En las cinco restantes el dolor abdominal fue por otra causa (tabla II). De acuerdo con los trimestres, uno (8.33%) fue en el primer trimestre, seis (50%) en el segundo, cuatro (33.3%) en el tercero y uno (8.33%) en el puerperio (tabla I). En este período hubo un total de 15348 nacimientos vivos, lo que da una frecuencia de uno en 1274 nacidos vivos.

El síntoma clave es el dolor abdominal, que se presentó en 100% de los casos. Epigástrico o periumbilical con migración después de algunas horas hacia la fosa iliaca derecha en ocho casos (66.66%), de inicio y localización en fosa iliaca derecha sólo en tres casos (25%), y dolor ubicado en flanco derecho en un caso (8.33%) (tabla III).

Los signos clínicos que con mayor frecuencia se encontraron fueron, dolor a la presión abdominal en 100% de los casos, signo de McBurney en nueve (75%), signo del Psoas en cuatro casos (33.33%), signo del obturador

Tabla II
HALLAZGOS OPERATORIOS EN GENERAL

	Laparotomía (n=12)	positiva	Laparotomía (n=5)	negativa
Apendicitis aguda	12		0	
Miomatosis uterina de grandes y medianos elementos	1		0	
Teratoma adulto del ovario	0		1	
Endometriosis apendicular con reacción decidual	0		1	
Quiste lúteo roto	0		1	
Sin anomalías	0		2	

Tabla III
SINTOMATOLOGÍA EN PACIENTES EMBARAZADAS
CON DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO DE
APENDICITIS AGUDA

	Laparotomía positiva (n=12)	%	Laparotomía negativa (n=5)	%
Dolor	12	100	5	100
típico	8	66.66	3	60
FID	3	25	1	20
FD	1	8.33	1	20
Anorexia	8	66.66	3	60
Náusea	7		3	60
Vómito	6	50	2	40

Tabla IV
HALLAZGOS FÍSICOS EN PACIENTES EMBARAZADAS
CON DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO DE
APENDICITIS AGUDA

	Laparotomía positiva (n=12)	%	Laparotomía negativa (n=5)	%
Dolor abdominal provocado	12	100	5	100
Sg McBurney	9	75	4	60
Sg del Psoas	4	33.33	1	20
Sg. Del	3	25	1	20
Obturador				
Sg de	1	8.33	1	20
Rovsing				

Tabla V
CUENTA LEUCOCITARIA EN PACIENTES
EMBARAZADAS CON DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO
DE APENDICITIS AGUDA

	Laparotomía positiva (n=12)	%	Laparotomía negativa (n=5)	%
Menos de 10000/ml	2	16.66	1	20
De 10000-15000/ml	5	41.66	2	40
Más de 15000/ml	5	41.66	2	40
Más de 80% de PMN	9	75	2	40

en tres casos (25%), y signo de Rovsing en un caso (8.33%)(tabla IV).

La cuenta leucocitaria fue de menos de 10,000 por mil en dos casos (16.66%), entre 10 y 15 mil en cinco casos (41.66%) y mas de 15 mil en cinco (41.66%), sin embargo, la presencia de más de 80% polimorfonucleares se vio en nueve casos (75%)(tabla V).

El tiempo promedio entre el inicio del primer síntoma y la realización de la laparotomía varió entre 2 y 114 horas con una media de 43.25 h. Cinco pacientes (41.66%) se operaron dentro de las primeras 24 horas de la aparición del dolor, mientras que el resto fue después. Cabe mencionar que en este último grupo existió una perforación apendicular.

No se encontraron complicaciones obstétricas en el postoperatorio inmediato y mediano.

El índice de certeza diagnóstica es de 70.5%, es decir, pacientes que efectivamente tuvieron apendicitis tras la laparotomía.

COMENTARIO

La frecuencia en nuestro centro hospitalario es de uno por cada 1279 nacidos vivos, y es similar a la informada por Cavanagh¹⁸ y Mazze¹⁹. Además hay que señalar que la incidencia de la apendicitis es la misma en las mujeres embarazadas que en las no embarazadas, y es un reflejo de la prevalencia de la enfermedad. La distribución por trimestres de la apendicitis también coincide con otros reportes. Más aún, hay quienes amplían a los dos primeros trimestres como los momentos de mayor frecuencia^{3,7,8,17}. Probablemente estos resultados reflejen los pocos casos que tenemos en nuestro hospital. Babaknia²² revisó 500,000 casos sin encontrar ningún predominio por trimestres.

El dolor abdominal de localización periumbilical, y con migración hacia la fosa iliaca derecha es el síntoma más frecuente, y en nuestro estudio esto es coincidente con lo informado por otro¹⁸. A medida que avanza el embarazo hay tendencia a que la localización del dolor sea mas alto^{3,15,18,23}. Sin embargo en nuestro estudio, este fenómeno no se corroboró, y esto mismo ha sucedido a otros autores^{6,16}. Lo que nos parece innegable es que a medida que crece el útero este separa al omento mayor del apéndice lo cual impide que exista una tabicación local y facilita la diseminación de la infección, y hace el diagnóstico más difícil^{16,19}.

Las náuseas, vómitos, y malestar abdominal difuso, están presentes durante el embarazo, por lo tanto no pueden ser datos orientadores hacia el diagnóstico de apendicitis¹⁶, motivo por el cual estuvieron presentes en las pacientes con laparotomía negativa.

La leucocitosis en este cuadro debe ser tomada con cautela debido a que en la mujer embarazada normal se puede encontrar hasta en 20,000 leucocitos por ml.²¹. En este estudio, los valores encontrados en el grupo de pacientes con laparotomía y apendicitis aguda y el grupo sin apendicitis fue muy similar. Lo que puede ser de valor diagnóstico es el incremento de polimorfonucleares, que en el grupo con apendicitis fue más evidente que en el de laparotomía negativas ver tabla V. La presencia de bandas o polimorfonucleares para apoyar el diagnóstico esta descrito por otros autores.^{6,8,17,18}

La certeza diagnóstica en nuestro centro hospitalario es similar a lo informado por otros. Incluso Neutra y su grupo²⁰ aceptan un índice de fallas de hasta 50%. Per Jess y col²¹ informan una certeza diagnóstica de hasta 70%. Nuestra certeza diagnóstica fue de 68.75%.

En 1908 Babler dijo "La mortalidad de la apendicitis es la mortalidad de la espera". Este enunciado se ha comprobado en múltiples ocasiones. En este estudio existió un caso de perforación apendicular en el grupo de pacientes que demoraron más de 24 horas en operarse, lo que nos confirma el beneficio de la laparotomía aun en caso de que ésta sea negativa.

REFERENCIAS

1. Babler EA: *Perforative Appendicitis Complicating Pregnancy*. JAMA 1908;51:1310-1313.
2. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC: *Gastrointestinal Disorders*. In Cunningham FG, de: *Williams Obstetrics*, 19th ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1993:1151-1152.
3. Lim HK, Bae SH, Seo GS: *Diagnosis Of Acute Appendicitis In The Pregnant Women: Value Of Sonography*. Am J Roentgenol. 1992;159:539-542.
4. Horowitz MD, Gómez GA, Santiesteban R, Burkett G: *Acute Appendicitis During Pregnancy. Diagnosis and Management*. Arch Surg. 1985;120:1362-1367.
5. Cunningham FG, McCubbin JH: *Appendicitis Complicating Pregnancy*. Obstet Gynecol. 1975;45:415-420.
6. Mastera K, Levine BA, Gaskill HV, Sirinek KR: *Diagnosing Appendicitis During Pregnancy*. Am J Surg 1984;148:768-771.
7. Fallon WF Jr., Newman JS, Fallon GL, Malangoni MA: *The Surgical Management Of Intra-Abdominal Inflammatory Conditions During Pregnancy*. Surg Clin North Am. 1995;75:15-31.
8. Mattingly RF, Thompson JD: *Apéndice Vermiforme En Relación Con La Ginecología*. En Mattingly RF, de: *Te Linde Ginecología Operativa*, 6a ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1990:412-431.
9. Bailey LE, Finley RK Jr., Miller SF, Jones LM: *Acute Appendicitis During Pregnancy*. Am Surg. 1986;52:218-221.
10. Schwartz ST, Shires GT, Spencer FC: *Principles Of Surgery*. In Schwartz ST, de: *Appendix New York*: McGraw-Hill, 1988: 1321-1324.
11. Baer JL, Reis RA: *Appendicitis In Pregnancy With Changes In Position And Axis Of Normal Appendix In Pregnancy*. JAMA 1932;98:1359-1364.
12. Allen JR, Helling TS, Langensfeld M: *Intraabdominal Surgery During Pregnancy*. Am J Surg 198;158:567-569.
13. Gómez A, Wood M: *Acute Appendicitis During Pregnancy*. Am J Surg. 1979;137:180-183.
14. Kort B, Katz VL, Watson WJ: *The Effect Of Nonobstetric Operation During Pregnancy*. Surg Gynecol Obstet. 1993;177:371-376.

15. Kammerer WS: *NonObstetric Surgery During Pregnancy*. Med Clin North Am. 1979;63:1157-1164.
16. Tamir IL, Bongard FS, Klein SR: *Acute Appendicitis In The Pregnant Patient*. Am J Surg 1990;160:571-576.
17. Mam CS, Bree RL: *Advances In Pelvic Ultrasound: Endovaginal Scanning For Ectopic Gestation And Graded Compression Sonography For Appendicitis* Ann Emerg Med 1989;18:1304-1309.
18. Cavanagh D: *Surgical Emergencies In Obstetrics*. In Cavanagh D, Woods RE, O'Connor TCF, Knuppel RA, eds: *Obstetric Emergencies*, 3rd ed. Philadelphia: Harper & Row, 1982;394-396.
19. Mazze IR, Kallen B: *Appendectomy During Pregnancy: A Swedish Registry Study Of 778 Cases*. Obstet Gynecol. 1991;77:835-840.
20. Neutra R: *Indications For The Surgical Treatment Of Suspected Acute Appendicitis. A Cost-Effectiveness Approach* In Bunker JP, Brines BA, Mosteller F, es: *Costs, Risks And Benefits Of Surgery* New York: Oxford University Press, 1977;315-318.
21. Jess P, Bjerregard B, Bryntz S, Holst Cristensen J, Kalja E, Lund-Kristensen J: *Acute Appendicitis: Prospective Trial Concerning Diagnostic Accuracy And Complications* Am J Surg 1981;141:232-234.
22. Babaknia A, Parsha H, Woodruff JD: *Appendicitis During Pregnancy*. Obstet Gynecol. 1977;50:40-44.
23. Brant HA: *Acute Appendicitis In Pregnancy*. Obstet Gynecol. 1967;29:130-138.