

Editorial

CARTA EDITORIAL

Estimados amigos y colegas:

Los dramáticos hechos recientes ocurridos en que la naturaleza devastó gran parte de nuestra patria, nos hacen meditar en lo efímeros que somos y la vulnerabilidad del ser humano y muchas de sus creaciones ante elementos que están fuera de su control. También nos enseña que la organización, la solidaridad, la perseverancia y el compromiso hacia los demás, es lo único que nos permite sobrellevar y recuperarnos de este tipo de situaciones, el pretender hacerlo individualmente, no solo es más lento, si no también implica un costo y sufrimiento mayores.

El tiempo pasa casi sin darnos cuenta y estamos por finalizar el ejercicio de otro Directorio de nuestra Sociedad. En lo personal han sido 6 años de participar como miembro de tres Directorios en distintos desafíos. Han sido años de aprendizaje, de colaboración, de cooperación y de entrega que se han plasmado en diferentes acciones.

Hemos tenido un gran cierre en el XXXII Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología, el cual incluyó por primera vez a las Jornadas del CEDIP y de la Sociedad Chilena de Medicina Reproductiva. También concurrieron al éxito de este Congreso la participación de la Sociedad Chilena de Climatología, la Sociedad Chilena de Ginecología Infantil y Adolescencia, y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Nos parece que este formato en el cual participan distintos sectores del área académica y científica de nuestra especialidad, debe ser el modelo que prevalezca en el futuro. El trabajo en equipo y la unidad de los mismos es lo que permite los mayores avances.

Otro hito importante de este Directorio es la creación de la revista electrónica de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología (SOCHOG). Este formato, de elección actualmente por múltiples sociedades científicas, ha reemplazado al formato impreso. Si bien este último conserva un gran valor tradicional, hoy en día los medios electrónicos constituyen un canal de comunicación más rápido, más dinámico y actualizado.

El acceso no restringido a nuestra revista elec-

trónica nos va a permitir que ésta tenga una difusión mucho mayor que un número determinado de copias impresas, abarcando un universo de potenciales lectores muy amplio. En consecuencia, permitirá aumentar un mayor acceso a los trabajos científicos publicados en ella, y una mayor demanda para publicar en la revista de SOCHOG.

Como la tecnología supone un constante desarrollo, estamos incorporando nuevos recursos virtuales que nos permitan una mayor cercanía con todos los especialistas: foros en línea, transmisión de reuniones científicas y en un futuro cercano la implementación de un sistema de educación médica continua, acorde con los requisitos para la recertificación médica.

Como siempre nos han quedado tareas pendientes, entre ellas aumentar la incorporación y participación de médicos gineco-obstetras en el quehacer de SOCHOG, así como también, la incorporación de mayor número de médicos en calidad de fellow del ACOG; creo que esta relación de nuestra Sociedad con el ACOG es de suma importancia para la actividad académica y nuestra proyección a futuro.

Sabemos que incorporarse requiere un trámite, el cual creemos que está plenamente justificado con el respaldo que puede otorgar la membresía de la Sociedad en el quehacer diario de un especialista. Así como a través de ACOG se puede acceder a una diversidad de material educativo y de formación vía Internet o en forma escrita.

Al despedirme no me queda más que agradecer a todos la oportunidad de haber participado a través de la Sociedad en un área muy motivadora, agradecer el apoyo de los miembros del Directorio en estos dos años, desearle el mayor éxito al nuevo Directorio e invitar a las nuevas generaciones de gineco-obstetras a incorporarse activamente en nuestra Sociedad.

Los saluda con afecto,
Dr. Eugenio Suárez P.
Presidente SOCHOG, 2008-2009.

Trabajos Originales

PERCEPCIONES Y EXPERIENCIAS DEL INICIO SEXUAL DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO, EN ADOLESCENTES CONSULTANTES EN UN CENTRO UNIVERSITARIO DE SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Electra González A. ^{1a}, Adela Montero V. ¹, Vania Martínez N. ¹, Pamela Mena G. ^b, Marioli Varas L. ^b

¹ Centro de Medicina Reproductiva y Desarrollo Integral de la Adolescencia (CEMERA), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

^a Asistente Social, ^b Alumnas, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

Antecedentes: El contexto en que se inicia la actividad sexual en adolescentes tiene importantes significados para las personas e implicancias en salud pública. *Objetivo:* Conocer con un enfoque exploratorio, los factores que influyen en el inicio de la actividad sexual en adolescentes y explorar el contexto en el cual ocurre. *Método:* Muestra de adolescentes, hombres y mujeres, sexualmente activos entre 14 y 19 años, reclutados en el CEMERA, durante 2007. Se realizaron 117 entrevistas semiestructuradas. Se utilizó el análisis temático de los datos. Los significados e interpretaciones fueron constantemente verificados a través de sucesivos análisis. *Resultados:* El grado de control personal que tuvieron sobre los factores que condujeron a su primera experiencia sexual, determinó como ellos/as se sintieron con esta experiencia. Aquellos/as que dijeron que había sido una buena experiencia, demoraron el inicio sexual hasta que se sintieron cómodos/as con el momento y con quien debutaron sexualmente. Sin embargo, sentimientos de culpa marcaron el evento, porque ellos/as habían transgredido las normas sociales. En contraste, la coerción de sus parejas y los efectos del alcohol, fueron razones que llevaron a una experiencia sexual prematura y no deseada. *Conclusiones:* El rol de la interacción con sus pares, el abuso de alcohol y la presión de la pareja, en el caso de las niñas, influyen en la actividad sexual prematura y no deseada. Las intervenciones educacionales debieran considerar estos aspectos para que tengan relevancia personal y el impacto pueda ser mayor en la postergación del inicio de la actividad sexual o que esta sea protegida.

PALABRAS CLAVE: *Adolescencia, inicio sexual, comportamiento sexual, género*

SUMMARY

Background: It is important to understand that the timing and context in which sexual intercourse is initiated, has significant personal and public health implications. *Objective:* To explore the factors that influence the initiation of first intercourse among adolescent females and males and the context in which this event occurs. *Methods:* A sample of sexually active teenagers both female and male, aged between 14 and 19 years, were recruited from a University Centre for Sexual and Reproductive Health Care (CEMERA), during 2007. One hundred and seventeen semi structural interviews were conducted. Thematic analysis was used to analyze the data. Meanings and interpretations that emerged were constantly verified through subsequent inquiry.

Results: The degree of personal control over the factors that led to their first experience of intercourse determined how adolescents reflected upon the experience. Those who were ready and felt well were more likely to have delayed intercourse until they were comfortable with when and with whom the sexual debut occurred. However, feelings of blame because the social norms were transgressed marked the event. In contrast, coercion from sexual partners and being under effect of alcohol were reasons for premature and unwanted first experience of sexual intercourse. *Conclusions:* The role of peer interaction and abuse of alcohol, and the pressure from sexual partner to influence in premature and unwanted sexual activity, may to generate educational interventions of greater personal relevance and impact to prevent risky sexual behaviors.

KEY WORDS: *Adolescence, sexual debut, sexual behavior, gender*

INTRODUCCIÓN

En Chile, como en muchos países, los y las adolescentes inician actividad sexual a edades más tempranas que en generaciones anteriores (1). La evidencia científica muestra que el inicio de la actividad sexual a más temprana edad puede tener consecuencias psicológicas, sociales y económicas negativas (1-3). El inicio sexual temprano está asociado también a un mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida. Estas tendencias tienen una influencia enorme en la ocurrencia de comportamientos sexuales de riesgo y en la epidemiología del embarazo adolescente, como también en las infecciones de transmisión sexual y VIH-SIDA (1-8).

Reducir el embarazo adolescente y las infecciones de transmisión sexual, incluida el SIDA, son metas de políticas públicas en nuestro país, pero hasta ahora las estrategias han sido insuficientes y poco efectivas.

El tiempo y el contexto en el cual ocurre el debut sexual tienen importantes implicancias tanto en el significado personal de los individuos como en salud pública. Diversos estudios muestran que la maduración física más temprana, las percepciones de actitudes positivas hacia la actividad sexual, y una percepción de alta prevalencia de actividad sexual entre los pares, el inicio temprano de las relaciones románticas, el uso temprano y problemático de alcohol y otras drogas, son factores determinantes del inicio de la actividad sexual temprana (9-17). La mayoría de estos resultados han sido generados a través de investigaciones con metodología cuantitativa (18-30), sin embargo, este enfoque no logra profundizar en el contexto psicosocial, en el cual se da el debut, ni en los significados que los y las adolescentes le asignan a esta experiencia. Es necesario para ello emplear una metodología cualitativa que logre capturar con mayor profundidad este complejo contexto.

El objetivo de este estudio es conocer cuáles son los procesos sociales en el cual se produce la

primera experiencia sexual, y los significados que los y las adolescentes adscriben a este evento desde la experiencia misma de los y las participantes.

MATERIAL Y MÉTODO

El diseño corresponde a un estudio cualitativo. La muestra del estudio estuvo constituida por adolescentes de ambos sexos, entre 14 y 19 años, sexualmente activos, que consultaron en CEMERA en el año 2007. No se consideró como debut sexual el abuso sexual infantil. Los y las adolescentes firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, previo a la aplicación de la entrevista semi-estructurada diseñada para el estudio. Se exploró el contexto, las creencias y experiencias de los y las participantes en relación al inicio sexual, relaciones románticas, actividad sexual, y como se sintieron con esta experiencia. Las preguntas fueron: ¿Cuáles fueron las razones o motivos que te llevaron a tener relaciones sexuales la primera vez?, ¿Qué significó para ti la primera vez?, ¿Cómo te sentiste después de esta experiencia? La actividad sexual fue consignada como haber tenido actividad sexual coital vaginal para asegurar consistencia en la interpretación de lo que llamaremos primera relación sexual o debut sexual.

Análisis de la información: Se realizó un análisis temático y los temas que emergieron se discutieron, se compararon y modificaron hasta llegar a categorías conceptuales. Se realizó una interpretación de los datos manteniendo lo más posible la objetividad de los eventos y verdaderos significados de la información entregada por las y los participantes del estudio.

RESULTADOS

Un total de 117 entrevistas fueron realizadas (72 mujeres y 45 hombres). Los antecedentes demográficos se presentan en Tabla I.

Tabla I
DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL Y PROMEDIOS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE ADOLESCENTES PARTICIPANTES POR SEXO (n=117)

Variables	Hombres (n=45)		Mujeres (n=72)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Edad a la entrevista (años)				
14-15	6	13,3	27	37,5
16-17	16	35,6	45	62,5
18-19	23	51,1	-	-
Escolaridad (años cursados)				
≤ 8	1	2,2	5	6,9
9 a 10	12	26,7	27	37,5
11 a 12	25	55,6	40	55,6
>12	7	15,5	-	-
Vive con:				
Ambos padres	25	55,6	32	44,4
Madre y padrastro	2	4,4	13	18,1
Madre sola	14	31,1	19	26,4
Padre sólo	3	6,7	3	4,2
Otro	1	2,2	5	7,0
Debut sexual con:				
Novio (a)	32	71,1	63	87,5
Amigo/a	4	8,9	1	1,4
Pareja casual	5	11,1	7	9,7
Ocasional	4	8,9	1	1,4
Edad al debut sexual:				
13 años	8	17,8	10	13,9
14 años	7	15,6	12	16,7
15 a 16 años	16	35,6	41	56,9
≥17	14	29,0	9	12,5
Edad a la primera relación romántica (años)				
<13	8	17,7	18	25,0
13 a 14	22	48,9	41	57,0
15 a 16	12	26,7	13	18,1
≥17	3	6,7	-	-
Edad pareja debut sexual (promedio en años)				
	15,5		17,5	
N° parejas sexuales (promedio)				
	2,8		1,3	
Tiempo relación pareja al debut sexual (promedio en meses)				
	3,8		6,5	

Nuestro análisis desarrolló varias áreas temáticas que ofrecieron insight en los factores que influyeron en el inicio de la actividad sexual de los y las adolescentes del estudio, y el contexto en el cual este evento ocurrió. Para la mayoría de los y las adolescentes las primeras experiencias sexuales coincidieron con el cambio desde el colegio básico al liceo. Sus primeros encuentros con el sexo opuesto son con otros escolares de colegios cercanos y son descritos como "inocentes", "entretenidos", a menudo producto de la curiosidad, tomarse de la mano, besarse y tener su primera relación romántica. Mayores oportunidades y deseos de experimentar en forma progresiva en los comportamientos sexuales se fue dando especialmente en las "discotecas" diurnas, algunas instaladas muy cercas de los establecimientos escolares donde asisten.

Recordando su primera experiencia sexual y el contexto en que se desarrolló emergieron las siguientes categorías:

1) Adolescentes que lo hicieron "por amor", "por estar enamorado", una adolescente recalzó que "estaba súper enamorada y quería que él, fuera mi primer hombre" como el principal motivo por el cual iniciaron actividad sexual.

2) Adolescentes que lo hicieron por "curiosidad" y "por saber que se sentía". "Tú sólo quieres experimentar cómo es". Incluso para aquellos(as) que no estaban en una relación romántica en ese momento, su curiosidad los(as) llevó a tener actividad sexual con un amigo(a) porque sintieron que era más seguro que con un desconocido(a). "Mi primera vez fue con una amiga a quien conocía desde hacia años". Las percepciones de que la actividad sexual es algo grandioso es algo que escuchan de sus pares, "la Jenny nos contó a todo el curso lo bien que lo había pasado". En este sentido las conversaciones con sus amigas emergieron como una fuente importante de querer saber sobre eso. La curiosidad hacia la actividad sexual coincidió con expectativas altas construidas en relación a este evento. Una adolescente dijo: "me hice hartas ilusiones la primera vez...", sostener expectativas idealizadas del encuentro físico en si y nociones no realistas del significado asignado al sexo, deja algunos sentimientos molestos con la primera experiencia: "todo lo que yo sentí fue el dolor, la incomodidad de perder mi virginidad".

3) Adolescentes que lo hicieron porque experimentaron un deseo interno por la aprobación de los pares. Una adolescente remarcó: "es mucha la presión de los pares, la gente conversa acerca de eso en la escuela y tú estas afuera de las conversaciones a menos que lo hagas". Es necesario para

mantener su status en el grupo de pares, conversar acerca del tema a través de su propia experiencia. Conversar de sexualidad entre los amigos y compañeros, crea la percepción de que la mayoría de ellos ya ha tenido actividad sexual, que ellos "se están perdiendo algo", o "sentirse nerd por ser virgen todavía". "Me sentía como imbécil todos lo habían hecho menos yo" remarcó un adolescente quien tuvo su primera experiencia sexual a los 17 años.

4) Adolescentes que lo hicieron estando bajo efectos del alcohol. Lo que consideraron como una razón legítima para el control limitado que tuvieron en su debut sexual, "pasó como chacota fue la volada del copete" se justificó un adolescente, o pueden sentirse más débil, "una está más débil con tragos y es más difícil decir que no". El estar bajo efectos del alcohol reduce las inhibiciones y la racionalidad y hace que la progresión hacia la actividad sexual sea más fácil. "No debería haberlo hecho, estaba en una fiesta, tomé mucho, no me di cuenta como pasó".

5) Adolescentes que lo hicieron sin tener una motivación especial: "estábamos solos, nos dejamos llevar", o "fue la excitación del momento".

6) Adolescentes que lo hicieron cuando se sintieron preparados. Las adolescentes recordaron su primera vez en una manera más positiva, estaban contentas en cómo ocurrió y con quien ocurrió. Las adolescentes que postergaron más tiempo la relación sexual en una relación de pareja reportaron sentirse preparadas, "Yo esperé con mi pololo harto tiempo hasta que yo me sentí segura y preparada, yo tenía confianza en él "sentimientos de estar preparada" y sentirse "cómoda" implicó que ellas tuvieron el control en el debut sexual. Además, lo vieron como algo natural en su relación "fue el momento apropiado para mi y con la persona que yo quería". Una comunicación abierta y negociación mutua aseguró la decisión de tener relaciones sexuales, fue una responsabilidad compartida. Este tema sugiere la importancia de "saber" y "confiar" en su pareja antes de tener relaciones con él.

7) Adolescentes que lo hicieron bajo cierta coerción. En contraste con aquellas que se sintieron listas para el inicio de la actividad sexual, otras adolescentes recordaron que lo hicieron en cierta forma coercionadas: "yo no quería tener relaciones pero cedí, después de eso terminamos". Aquí vemos las dificultades que tienen algunas niñas para negociar efectivamente el comportamiento sexual con sus parejas. Sentirse coercionadas fue común en ellas, particularmente en aquellas que se iniciaron a edades más jóvenes: "tú lo haces porque él quiere", "sólo lo hice para que él se sintiera feliz" o "él me dijo que le diera la prueba de amor", implica

la naturaleza sumisa de las adolescentes en sus relaciones y su experiencia de actividad sexual no deseada.

La necesidad de mantener la relación e impedir conflictos con su pareja fue importante para otras participantes del estudio. Esto fue evidente en adolescentes de menor edad, con parejas mayores o que no vivían con sus padres. El sexo es visto como algo que mantendría a los pololos interesadas en ellas especialmente en carencias afectivas familiares: *"él me entregó cariño y fue muy importante para mí"*. En estos casos el miedo a que su pareja la dejara impidió a estas adolescentes posponer la actividad sexual. También los varones pueden sentirse presionados a la actividad sexual *"ella me presionó y para no quedar mal..."* expresó un adolescente que inicio su actividad sexual a los 14 años con una amiga de 15.

¿Qué significó para ti tu primera experiencia sexual?

Fue *"algo muy lindo"*, *"muy importante"*, *"enriquecedor"*, *"algo especial"* en sus vidas especialmente aquellos(as) que sintieron que *"era el momento correcto y con la persona correcta"*. Un adolescente expresó que fue *"bacán, una sensación que nunca había sentido"*. Mientras que aquellos y aquellas que fueron motivados(as) por el deseo, o sólo por experimentar significó un *"paso más en la vida"*, o *"nada especial"*, o una sensación de error como expresó una adolescente *"una pierda harto"*.

¿Cómo te sentiste después de esta experiencia?

A) Adolescentes de ambos sexos expresaron sentimientos agradables de esta experiencia en el contexto de una relación romántica: *"me sentí más en contacto con él"*, *"me sentí querida, amada"*, *"sentí que la quería más"*, *"lo más bonito que me ha pasado en la vida"*.

B) Adolescentes que expresaron sentirse *"rara como que no era yo"* y varones que se sintieron *"raro porque no sabía como actuar frente a ella"*.

C) Adolescentes varones que expresaron no haber sentido *"nada"* o *"no fue como yo pensaba"*

D) Adolescentes que expresaron vergüenza: *"me daba vergüenza mirarlo"*.

E) Adolescentes que expresaron preocupación, temor y culpa a pesar que el debut sexual se dio en un contexto adecuado y en una relación romántica: *"el temor al embarazo"*, *"por el tema de la iglesia que no permite las relaciones antes del matrimonio"*, *"porque me cambiaría el cuerpo y se darían cuenta mis padres"*, *"se me vino mi papá a mi cabeza"*, *"asustada, no sabía como contarle a mis padres"* y finalmente *"asustada, porque sangré bastante y no sabía que hacer"*.

F) Adolescentes que sintieron arrepentimiento: *"arrepentida por mi mamá"*, *"hubiera preferido esperar, pienso que fue muy temprano"*, *"porque fue puro dolor"*, *"me sentí tonta, no me gustó para nada"*.

G) Adolescentes varones que dijeron sentirse *"mal"* porque tenían dudas acerca de su desempeño, como lo expresó un adolescente de 16 años: *"tenía dudas si lo había hecho bien o mal"*.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio localiza el debut sexual en un marco teórico biopsicosocial, esto significa que el tiempo de la primera relación sexual se correlaciona con una compleja red de características personales e influencias sociales que moldean la decisión de los y las adolescentes por iniciar o retrasar el inicio sexual.

El control sobre los factores que determinan la primera relación sexual tuvo una particular importancia en como los y las adolescentes vivieron su primera experiencia sexual y el significado que adscribieron al encuentro. Estos hallazgos apoyan que el sentido del control personal como una importante influencia en el tiempo y la naturaleza del debut sexual. Nuestros datos revelaron patrones de discurso que reflejaron elecciones activas y pérdidas de control por sobre las razones para el inicio de la actividad sexual.

El discurso de las adolescentes que pospusieron la actividad sexual hasta el contexto de *"era el tiempo correcto y con la persona correcta"*, mostró patrones de decisión personal racionales que las hicieron reflexionar en sus percepciones de experiencias a la edad apropiada y de autodesarrollo. Descripciones de *"esperar"* y sentimiento de *"correcto"* refleja una elección conciente y deseo de comprometerse en la primera relación, y son sinónimos de la noción de estar *"listas"* para la transición desde la abstinencia en un proceso del desarrollo natural. También reveló que características individuales como la edad, actitud y creencias en conjunto con *"estando en una relación amorosa estable"*, son claves para la decisión sexual en estas participantes.

Otro discurso reveló experiencias más bien decepcionantes y culposas en aquellas adolescentes que iniciaron más tempranamente la actividad sexual y por razones externas a ellas. La influencia del alcohol y presión de la pareja emergieron de las experiencias de las adolescentes como un discurso en el cual la actividad sexual fue concebida como un evento pasivo y no relacionada con una intencionalidad personal. Comentarios *"sólo pasó"*,

“sólo sucedió”, “se dio el momento”, indicaron un bajo control del momento en que ocurrió el debut sexual y entró en conflicto con las expectativas de esta transición como un evento “especial”, especialmente en las mujeres.

Es importante señalar el rol que cumplen los pares en el inicio sexual. Estudios previos han mostrado una fuerte asociación entre las normas sociales y el comportamiento adolescente. Específicamente, el comportamiento sexual de los amigos, la percepción de los comportamientos y actitudes de los amigos, y el nivel de compromiso con ellos han sido identificados como factores protectores y de riesgo claves para la actividad sexual temprana.

Este estudio agrega mayor información de los procesos sociales, subrayando las situaciones complejas y la construcción de percepciones y como los y las adolescentes responden a normas sociales en un contexto del desarrollo. A mayor control sobre las circunstancias que rodean el debut sexual menor probabilidad que localicen sus experiencias en el dominio de las normas sociales.

La influencia de las parejas apareció más fuerte entre las iniciadoras más tempranas, sugiriendo la importancia de la interacción entre el contexto social y el desarrollo adolescente. En los varones, conceptos como sentido de pertenencia y aceptación de los pares, se reflejó a través del deseo de ser “como uno de ellos”, lo que los lleva a formar parte de las expectativas y comportamientos del grupo. En este sentido, la dinámica natural de las interacciones con los pares durante la adolescencia y el aumento de las conversaciones acerca de la actividad sexual, moldeó sus percepciones de las actitudes y comportamientos normativos y su propia curiosidad hacia la actividad sexual.

En las adolescentes iniciar actividad sexual antes de sentirse preparadas en el manejo de las consecuencias emocionales y sociales, tiene potenciales implicaciones tales como embarazo no deseado e infecciones de transmisión sexual, y en los varones en sentirse inseguros en su desempeño sexual.

CONCLUSIONES

El rol de la interacción de los adolescentes con sus pares, el abuso de alcohol y la presión de la pareja, en el caso de las niñas, influyen en la actividad sexual prematura y no deseada, por lo que las intervenciones educacionales debieran considerar estos aspectos para que tengan relevancia personal, y el impacto pueda ser mayor en la postergación del inicio de la actividad sexual, o que esta sea protegida.

BIBLIOGRAFÍA

- González E, Molina T, Montero A, Martínez V. Comportamientos sexuales y diferencias de género en adolescentes usuarios de un sistema público de salud universitario. *Rev Med Chile* 2007;135:1261-9.
- Hogan D, Nan MA. The transition to adulthood. *Ann Rev Sociol* 1986;12:109-30.
- Reiss L. Premarital sex as deviant behavior: An application of current approaches to deviance. *Am Sociol Rev* 1970;35:78-87.
- O'Donnell L, O'Donnell C R, Stueve A. Early sexual initiation and subsequent sex-related risks among urban minority youth: the reach for health study. *Fam Plann Perspect* 2001; 33(6):268-275.
- Hayes Ch (Eds). *Risking the future: Adolescent sexuality, pregnancy and childbearing* 1987;1, Washington, DC: National Academy Press.
- Hofferth S. “Factors affecting initiation of sexual intercourse”. In: *Risking the future: Adolescent sexuality, pregnancy and childbearing*. Washington, DC: National Academy Press 1987;1:7-35.
- Molina R, Sandoval J, González E. (Ed). *Salud sexual y reproductiva en la adolescencia*. Editorial Mediterráneo, 2003.
- Forste R, Heator TB. Initiation of sexual activity among female adolescents. *Youth Soc* 1988;19:250-68.
- Miller B, Olson TD. Sexual attitudes and behaviour of high school students in relation to background and contextual factors. *J Sex Research* 1988;24:194-200.
- Gowen LK, Feldman SS, Diaz R, Yisrael DS. A comparison of the sexual behavior and attitudes of adolescent girls with older vs. similar-aged boyfriends. *J Youth Adol* 2004; 33:167-75.
- Vanoss Marín B, Coyle KK, Gómez CA, Carvajal SC, Kirby DB. Older boyfriends and girlfriends increase risk of sexual initiation in young adolescents. *J Adolesc Health* 2000;27(6):409-18.
- Miller B, McCoy JK, Olson TD. Dating age and stage as correlates of adolescent attitudes and behavior. *J Adol Res* 1986;1:361-71.
- Thornton A. The courtship process and adolescent sexuality. *J Family Issues* 1990;11:239-73.
- Jorgensen S, King SL, Torrey BA. Dyadic and social network influences on adolescent exposure to pregnancy risk. *J Marriage Fam* 1980;42:141-55.
- Billy GJ, Rodgers LJ, Udry JR. Adolescent sexual behavior and friendship choice. *Social Forces* 1984;62(3):653-78.
- McBride MV. Black adolescent females: a comparison of early versus late coital initiators. *Family Relations* 1994;43:342-8.
- Reiss L, Miller B. Heterosexual permissiveness: a theoretical analysis. In: Burr WR, Hill R, Nye FI, Reiss IL (Eds). *Contemporary theories about the family*. New York; Free Press, 1979. pp 57-100.
- Lammers C, Ireland M, Resnick M, Blum R. Influences on adolescents' decision to postpone onset of sexual intercourse: a survival analysis of virginity among youths aged 13 to 18 years. *J Adol Health* 2000;26:42-8.
- Hogan PD, Kitawa ME. The impact of social status,

- family structure, and neighborhood on the fertility of black adolescents. *AM J Sociol* 1985;90:825-55.
20. Mueller KE, Powers WG. Parent-child sexual discussion: perceived communicator style and subsequent behavior. *Adolescence* 2005;25:469-82.
 21. Furstenberg F, Moore KA, Peterson JL. Sex education and sexual experience among adolescents. *Am J Public Health* 1985;75:1331-2.
 22. Fernández L, Bustos L, González L, Palma D, Villagrán J, Muñoz S. Creencias, actitudes y conocimientos en educación sexual. *Rev Med Chile* 2000;128:574-83.
 23. Newcomer FS, Udry JR. Parent-child communication and adolescent sexual behavior. *Fam Plann Perspect* 1985;17:169-74.
 24. Montenegro H. Educación sexual de niños y adolescentes. *Rev Med Chile* 2000;128:571-3.
 25. DeLamater J, MacCorquodale P. Premarital sexuality. Madison. University of Wisconsin Press. 1979.
 26. Chilman CS. Coital behavior of adolescents in the United States: A summary of research and implication for further studies. Paper presented at the Annual Meeting of the American Psychological Association, 1983.
 27. Zelnick M, Kartner J F. Sexual activity, contraceptive use and pregnancy among metropolitan area teenagers: 1971-1979. *Fam Plann Perspect* 1980;12:230-7.
 28. Forste R, Heaton TB. Initiation of sexual activity among female adolescents. *Youth Soc* 1988;19:250-68.
 29. Miller B, Sneesby KR. Educational correlates of adolescent's sexual attitudes and behavior. *J Youth Adol* 1988;17:521-30.
 30. Miller SK, Forehand R, Kotchick AB. Adolescent sexual behavior in two ethnic minors samples: the role of family variables. *J Marriage Fam* 1999;61:85-98.
-

Trabajos Originales

ISOINMUNIZACIÓN ANTIKELL: MANEJO CLÍNICO DE 26 CASOS

Onica Armijo S.¹, María de la Calle F.¹, Elena Martín B.¹, Roberto Rodríguez G.¹, Mar González A.¹, Francisco Herrero de L.¹, Ana Rodríguez De la R.², Antonio González G.¹

¹ Departamento de Ginecología y Obstetricia, ² Servicio de Hematología, Hospital La Paz, Madrid, España.

RESUMEN

La principal causa de anemia fetal es la isoinmunización Rh por el desarrollo de anticuerpos frente al antígeno D. La aloinmunización antiKell es una patología poco frecuente aunque puede producir un cuadro de anemia fetal muy grave. Su incidencia relativa ha aumentado en los últimos años debido al mayor número de transfusiones sanguíneas por disminución de la isoinmunización anti-D. Presentamos 26 casos de isoinmunización antiKell controlados en el Hospital La Paz de Madrid, durante los años 2003-2009 y una revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: *Isoinmunización antiKell, transfusión intravascular, manejo clínico, embarazo*

SUMMARY

The main cause of fetal anemia is red-cell alloimmunization. Kell alloimmunization is a rare disease, although it can produce severe fetal damages. The relative incidence of antiKell isoinmunization has increased last years due to the blood transfusions has grown also, and anti-D alloimmunization has decreased. We report twenty six cases of pregnant women with isoinmunization antikell controlled in La Paz Hospital, Madrid, between 2003-2009 and a review of the literature.

KEY WORDS: *AntiKell alloimmunization, intravascular transfusion, clinical management, pregnancy*

INTRODUCCIÓN

Se han descrito más de 50 anticuerpos eritrocitarios denominados irregulares capaces de producir enfermedad hemolítica perinatal. El grupo sanguíneo Kell está formado por 24 antígenos, de los que destacan por su mayor inmunogenicidad y frecuencia el K (Kell1 o K1) y el k (Kell2, K2 o Cellano). Los individuos Kell positivos son los que tienen el antígeno K (KK ó Kk) y la mayoría son heterocigóticos (1). El 91% de la población de origen caucásico y el 98% de origen africano son negativos para el antígeno K (kk) (2). La isoinmuniza-

ción antikell se produce cuando una persona que carece del antígeno K, entra en contacto con el antígeno como ocurre en la hemorragia transplacentaria fetomaterna, transfusiones sanguíneas, trasplantes de órganos y tejidos o intercambio de sangre y jeringas.

La anemia fetal generada por esta isoinmunización tiene un origen fisiopatológico similar al antiD, pero al que se suma en el primer trimestre la supresión de la eritropoyesis fetal. El antígeno Kell presenta una inmunogenicidad mucho menor que el antígeno responsable de la isoinmunización Rh, lo que explica que sólo el 5% de las personas

Kell negativas sometidas a transfusión incompatible desarrollen respuesta inmune con formación de anticuerpos (3,4).

La gravedad de la isoimmunización se objetiva a través de la anemia fetal que se estima por la determinación del pico sistólico en la arteria cerebral media fetal (ACM). El título de anticuerpos antiKell maternos es orientativo en esta patología, sabiendo que titulaciones muy elevadas (>256) posiblemente desarrollen enfermedad grave y titulaciones muy bajas (<32) enfermedad leve. Son las titulaciones intermedias las que pueden desarrollar una clínica más variable e impredecible (5,6). Los tratamientos actuales de la isoimmunización grave consisten en las inmunoglobulinas intravenosas y la transfusión sanguínea fetal intrauterina.

El objetivo del presente estudio es presentar nuestra experiencia en el manejo de la mujer embarazada con positividad para los anticuerpos antiKell durante la gestación.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de cohortes de 26 gestaciones complicadas con isoimmunización antiKell, controladas en el Servicio de Fisiopatología Fetal y en el Servicio de Hematología del hospital La Paz de Madrid, España, durante el periodo 2003-2009. Las variables estudiadas fueron: los títulos de anticuerpos con la gravedad de la afectación fetal, la necesidad de terapéutica previa al parto (administración de inmunoglobulinas, transfusión intrauterina) y el momento de finalización de la gestación.

Se analizó también las semanas de gestación en el momento del diagnóstico, el resultado perinatal (aborto, muerte fetal, parto normal, cesárea urgente o necesidad de inducción), y las complicaciones de la terapéutica.

Los estudios inmunohematológicos que se realizaron son la identificación de anticuerpos en la madre, utilizando técnicas que incluyan antiglobulinas, fenotipo materno Kell, estudio de titulación de anticuerpos mediante doble dilución sin utilizar medios potenciadores, incubación 60 minutos a 37°C y lectura de anti IgG, y estudio del fenotipo paterno con suero específico según indicaciones del fabricante.

En los casos en que el padre fuera heterocigoto se determina el fenotipo fetal mediante PCR, las secuencias de los genes que codifican los antígenos Kell en el ácido deoxirribonucleico (ADN) fetal libre en el plasma o suero materno, a partir de la 18ª semana de gestación (7,8,9).

Ante una gestación cuya madre ha desarrollado anticuerpos anti-Kell y el padre tenga antígeno Kell

positivo, confirmado o sospechado, el seguimiento exhaustivo de la paciente se realizará en las consultas de alto riesgo de nuestro hospital, mediante monitorización ultrasónica para detectar signos de anemia (ascitis, derrame pericárdico, polihidramnios) y velocimetría doppler en ACM para cuantificar la anemia fetal y la necesidad de transfusión intrauterina (10).

En pacientes con títulos elevados de anticuerpos, en las que todavía no es posible técnicamente la transfusión intrauterina, por ser menor de 18-20 semanas de gestación, utilizamos la administración de gammaglobulina intravenosa (1g/kg una vez por semana).

La transfusión intrauterina se indica si el feto es menor de 32 semanas, el hematocrito menor del 30% y el pico sistólico de velocidad en ACM está por encima de 1,5 MoM. Se transfunde concentrado de hematíes grupo O Rh negativo, Kell negativo, radiado las 24 horas previas, leucodepleccionados y en fracciones de 10 ml cada 2 minutos. El volumen a transfundir se planifica con la hemoglobina calculada por el estudio de velocimetría Doppler y se ajusta de manera definitiva con una muestra de sangre obtenida en el cordón al inicio de la transfusión.

Se considera isoimmunización leve cuando no hay necesidad de tratamiento prenatal, e isoimmunización grave cuando se requiere tratamiento prenatal. Los datos se analizaron mediante el programa SPSS9. La descripción de los datos cualitativos se realizó en forma de frecuencias absolutas y porcentajes.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 26 casos de isoimmunización antiKell: 62% durante el embarazo, 23% en el parto y 15% postaborto. El momento de la gestación en el que se produce el diagnóstico fue mayoritariamente entre el primer y segundo trimestre.

De los 26 casos el 58% tenían parejas Kell negativa y por tanto sin necesidad de seguimiento (aunque a las 28-30 semanas de gestación se les hace un nuevo control por la posibilidad de que hubiera otra paternidad no comunicada). El 42% tenían una pareja Kell positiva, y fue en estas donde se determinó el fenotipo paterno.

Respecto a la causa de la isoimmunización, de las gestantes en las que encontramos anticuerpos antiKell y su pareja era Kell negativa, en todas ellas existía el antecedente de transfusión materna tras parto instrumental en la gestación previa o en una cirugía anterior: la mayoría desarrolló una isoimmunización leve, sin repercusión en el feto. Dos de

ellas abortaron, aunque la causa de la interrupción de la gestación no puede atribuirse, casi con seguridad, a la generación de estos anticuerpos. En dos pacientes coexistía el antecedente transfusional y el hecho de que su pareja fuera Kell positiva. Con respecto al título de anticuerpos, de las isoimmunizaciones leves, el 85% tenían niveles por debajo o igual a 32 y un 15% por encima de este valor. En el 100% de las isoimmunizaciones graves tenían valores por encima de 256 al comienzo del segundo trimestre.

El estudio del gen Kell fetal en sangre materna periferica se realizó en tres casos (disponemos de esta posibilidad desde hace pocos años) en un laboratorio de referencia: dos de los fetos fueron K positivos y en uno no se pudo obtener resultados. En un caso se realizó el estudio del fenotipo fetal mediante cordocentesis a solicitud de la gestante. En cuanto a la gravedad de la isoimmunización, el 77% de los casos fueron leves y el 23% graves. De las pacientes con anticuerpos antiKell con pareja Kell positiva, dos abortaron (una de 8 semanas y otra a las 15 semanas de gestación), una tuvo un parto inmaduro de 23 semanas, cuatro no precisaron tratamiento fetal (en todas el neonato fue Kell negativo) y en cuatro la afectación fue grave (los neonatos fueron Kell positivo).

En todas las isoimmunizaciones se realizó un control ecográfico para valorar signos de anemia fetal, detectándose en dos casos ascitis, polihidramnios y derrame pericárdico. En todas ellas, se utilizó la medición Doppler del pico sistólico en la arteria cerebral media para estimar la anemia fetal. En relación al tratamiento, tres gestantes recibieron

tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, no objetivándose ninguna reacción adversa. Debido a la evidencia de anemia fetal con la velocimetría Doppler, se realizaron transfusiones intrauterinas en tres pacientes. En la Tabla I, se pueden observar los controles velocimétricos de una de las pacientes. Se presentó una complicación grave durante la realización de una transfusión intravascular fetal, siendo necesario realizar una cesárea urgente tras una bradicardia fetal mantenida. También consideramos complicación de la terapéutica intrafetal el desencadenamiento del parto en la semana 28 de una de las gestantes, tras la realización de la transfusión intraútero.

Con respecto al pronóstico fetal, las gestantes con pareja Kell positiva e isoimmunizaciones leves, excepto aquellas que tuvieron un aborto, finalizaron la gestación a término y sin complicaciones. Todas las isoimmunizaciones graves, que no abortaron, precisaron finalizar la gestación antes del término: una en la semana 28, de forma espontánea (aunque había recibido previamente, en dos ocasiones, transfusiones intraútero); otra, de forma espontánea en la semana 35 de gestación (aunque se le iba a inducir el parto al día siguiente por aumento de resistencias vasculares en la ecografía-Doppler) y una tercera paciente al presentar una bradicardia mantenida tras la realización de transfusión fetal intraútero, en la semana 28. Por último otra paciente con alloimmunización grave, finalizó la gestación mediante cesárea (por antecedentes obstétricos), tras maduración pulmonar fetal con corticoides a las 32 semanas de gestación (Tabla II).

En cuanto a los cuidados pediátricos de los

Tabla I

TRANSFUSIÓN INTRAUTERINA: EVALUACIÓN DE LA VELOCIDAD MÁXIMA EN LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA (ACM) PRE y POSTRANSFUSIONAL (CASO 5)

Edad gestacional (semanas)	ACM previa	Transfusión intrauterina	ACM posterior
27	46,2 cm/s. Normal	No procede	No procede
29	44,5 cm/s. Normal	No procede	No procede
30	60cm/s Hb previa: 7,8 g/dl	70 cc	29 cm/s
31	64cm/s Hb previa: 8,2 g/dl	100 cc	36 cm/s
32	51cm/s. Normal.	No procede	No procede. Se programa cesárea en la semana 32, previa maduración pulmonar con corticoterapia.

neonatos con isoimmunización grave, todos precisaron fototerapia y dos de ellos requirieron la administración de gammaglobulina intravenosa. En un caso fue necesario transfundir al recién nacido por anemia a los 5 días. Otro precisó paracentesis evacuadora.

La evolución psicomotora de todos ellos a los 7 meses de vida fue normal (Tabla II).

DISCUSIÓN

La incidencia relativa de la isoimmunización antiKell ha aumentado en los últimos años debido al mayor número de transfusiones sanguíneas y a la disminución de la isoimmunización antiD provocada por la profilaxis de forma universal en las gestantes Rh negativas (1,5).

Aunque existe la creencia de que el antiKell tiene una inmunogenicidad mucho menor que el antígeno responsable de la isoimmunización Rh, en nuestra serie existe un 23% de isoimmunizaciones graves, cuyos fetos desarrollaron una anemia moderada a severa (6,10).

Todas las isoimmunizaciones graves presentaban títulos de anticuerpos iguales o superiores a 256, sólo existe una paciente con titulaciones elevadas que desarrolló una isoimmunización leve. Por ese motivo en el caso del antiKell, las titulaciones

de anticuerpos por sí solas no pueden ser un reflejo de la gravedad, aunque si pueden ser orientativas, pues titulaciones iguales o superiores a 256 al comienzo del segundo trimestre suelen ir asociadas a anemias graves. Las titulaciones intermedias son las que pueden tener una evolución más inesporada.

En nuestra serie, el 46% (12/26) de las pacientes tenía el antecedente de transfusión, que contradice la idea de otros autores que atribuyen este origen transfusional, a la mayoría de sus casos y corrobora el hecho de que muchos casos son inducidos durante la gestación (10). Pero de estas 12 pacientes con antecedentes de transfusión, en cuatro su pareja era Kell positivo, luego no podemos atribuir, en estos casos, la causa de la isoimmunización al antecedente de administración de hemoderivados. Dos de las pacientes que tenían en sus antecedentes la transfusión sanguínea abortaron en el primer trimestre, pero no podemos asumir que la isoimmunización antiKell fue la causa del aborto, teniendo en cuenta además, que sus titulaciones eran muy bajas. Existen pacientes en las que aparentemente no se encuentra la causa que provocó la isoimmunización. Pero ahondando en la anamnesis en la mayoría de los casos existían embarazos con parejas previas que habrían provocado la alloimmunización.

Tabla II
PRONÓSTICO FETAL EN LAS ISOMUNIZACIONES GRAVES: VIA DE FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN

Paciente	Titulación anticuerpos	Tratamiento prenatal	Vía de finalización de la gestación	Tratamiento postnatal
1	256	-Inmunoglobulinas -Transfusión intraútero	Cesárea urgente 28 semanas por bradicardia tras transfusión intraútero	Fototerapia Gamaglobulina Transfusión sanguínea
2	256	-Inmunoglobulinas -Transfusión intraútero	Parto prematuro a las 28 semanas	Fototerapia Paracentesis evacuadora
3	256	NO por interrumpirse la gestación previamente a iniciar el tratamiento	Feto muerto intraútero a las 23 semanas	---
4	1024	NO por interrumpirse la gestación previamente a iniciar el tratamiento	Aborto primer trimestre	---
5	512	Transfusión intraútero	Cesárea programada en semana 32 (tras maduración pulmonar)	Fototerapia Gamaglobulina
6	256	Inmunoglobulinas	Parto espontáneo semana 35	Sin información

Cuando el padre es heterocigoto para el antígeno Kell o el grupo paterno se desconoce, es importante conocer precozmente el grupo fetal, pues sólo en los casos con feto Kell positivo, la isoinmunización podrá ser grave y así podremos aconsejar a la pareja sobre el pronóstico y tranquilizar a aquellas gestantes cuyo feto sea Kell negativo. La posibilidad de determinar el ADN fetal en sangre materna, en los casos con progenitor heterocigoto, se realiza a comienzos del segundo trimestre de forma no invasiva y eficaz y nos permite obtener una información muy valiosa de cara al tratamiento y evolución del feto, aunque todavía sólo es posible realizarla en muy pocos laboratorios (7,9).

La determinación del pico sistólico (VMax -ACM) fue útil para valorar la gravedad de la anemia fetal, sin utilizar una técnica invasiva y poder indicar el tratamiento transfusional. Por lo que la evolución de las técnicas de diagnóstico prenatal ha hecho posible un nuevo enfoque para este tipo de patologías (9).

Existe controversia en cuanto a la eficacia de la utilización de gammaglobulinas intravenosas, pero se optó por esta terapéutica en los casos en que los títulos de anticuerpos estaban muy elevados y la escasa edad gestacional impedía recurrir a la transfusión intrauterina. Su objetivo es retrasar el desarrollo de anemia grave y poder alcanzar edades gestacionales en las que nos podamos plantear otras opciones terapéuticas. La gammaglobulina actúa disminuyendo la síntesis y el paso transplacentario de anticuerpos y bloqueando los receptores de los macrófagos fetales (4).

El tratamiento de la anemia fetal de forma intrauterina es eficaz, aunque en ocasiones requiere repetirse varias veces y puede presentar complicaciones, como la bradicardia fetal, la muerte fetal intraútero (1-3% sin signos hidrópicos y hasta un 15% con ellos), la posterior presencia de amenaza de parto prematuro o el desarrollo de infecciones intraútero.

Algunos casos son detectados por primera vez, en el momento del parto, cuando se realiza la determinación del grupo sanguíneo y escrutinio de anticuerpos irregulares en la sangre materna. Son recién nacidos sin repercusión hemodinámica por esta isoinmunización y su hallazgo, por tanto, no tendrá repercusión en esta gestación pero sí pudiera tenerlo en las venideras. Es relevante recalcar la importancia de la determinación del escrutinio de anticuerpos irregulares en todas las gestantes tanto Rh positivas como negativas, para poder determinar este tipo de isoinmunizaciones, ya que se esta objetivando con el movimiento inmigratorio la

aparición de isoinmunizaciones graves no controladas. No se han detectado casos de aplasia postnatal prolongada en los neonatos afectos, contrariamente a lo argumentado por otros autores en la literatura (12).

El manejo actual de esta isoinmunización, posibilita a estas gestantes ser estudiadas y tratadas de forma satisfactoria. Sin embargo, son necesarios más estudios que permitan obtener una mayor información sobre las peculiaridades de la isoinmunización antiKell.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moise KJ Jr. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:75-81.
2. Reid M, Lomas Francis C. The blood group antigen. *Facts Book*. 2ª ed. London: Elsevier Academic Press, 2004;225-63.
3. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray NA, Roberts IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998;338:798-803.
4. Babinszki A, Lapinski RH, Berkowitz RL. Prognostic factors and management in pregnancies complicated with severe Kell alloimmunization: experiences of the last 13 years. *Am J Perinatol* 1998;15:695-701.
5. Leggat HM, Gibson JM, Barron SL, Reid MM. Anti-Kell in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:162-5.
6. Freire-Lizama T, Oepkes D. Management of Kell alloimmunized pregnancies. *Fetal Mater Med Rev* 2002;13:87-102.
7. Bennet PR, Le Van Kim Colin Y, Warwick RM, Cherif-Zahar B, Fisk NM, Cartron JP. Prenatal determination of fetal RhD type by DNA amplification. *N Engl J Med* 1993;329:607-10.
8. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF, Poon PM, Redman CW, Wainscoat JS. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998;339:1734-8.
9. Harper TC, Finning KM, Martin P, Moise KJ Jr. Use of maternal plasma for noninvasive determination of fetal RhD status. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1730-2.
10. Santiago JC, Ramos-Corpas D, Oyonarte S, Montoya F. Current clinical management of anti-Kell alloimmunization in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:151-4.
11. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:164-76.
12. Collinet P, Subtil D, Puech F, Vaas P. Successful treatment of extremely severe anemia due to Kell alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2002;100 (5pt2):1102-5.
13. Gariod S, Brossard Y, Poissonier MH, Vuilliez B, Deutsch V, Jouk PS, Pons JC. Kell alloimmunization in pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33:637-48.

Trabajos Originales

ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO Y CLÍNICO DEL EMBARAZO ECTÓPICO: HOSPITAL BASE DE LOS ÁNGELES

Ignacio Cabrera Samith ^a, Iván Perales C. ^a, Germán Romero A. ¹

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Base de Los Ángeles.

^a Alumnos, Escuela de Medicina, Universidad San Sebastián.

RESUMEN

Antecedentes: El embarazo ectópico (EE) se produce cuando el blastocisto se implanta en un sitio distinto al endometrio de la cavidad uterina, siendo el sitio más frecuente las trompas de Falopio. **Objetivo:** Conocer la incidencia y caracterizar el perfil de las pacientes con EE desde el punto de vista clínico, médico, quirúrgico y obstétrico. **Método:** Se realizó un estudio observacional analítico. La muestra fue obtenida a través de un muestreo no probabilístico consecutivo, obteniendo una muestra final de 70 pacientes. **Resultados:** El promedio de edad materna fue 30,6 años. El 78,6% eran multíparas y 90% no usaban ningún método anticonceptivo. El 85,7% no tenían antecedentes de cirugías previas y el 91,4% no presentó antecedentes mórbidos. El 5,7% tenía antecedentes de proceso inflamatorio pélvico, 18,5% tabaquismo, 12,9% abortos previos, 14,3% embarazo ectópico anterior. El manejo fue quirúrgico en 95,7%. El 78,6% presentó alguna complicación asociada, siendo la más frecuente el hematosalpinx. **Conclusión:** Los antecedentes epidemiológicos y clínicos de nuestra experiencia fueron concordantes con los registrados en la literatura y avalan nuestra conducta quirúrgica.

PALABRAS CLAVE: **Embarazo ectópico, salpingectomía, epidemiología**

SUMMARY

Background: Ectopic pregnancy (EP) occurs when the developing blastocyst becomes implanted at a site other than the endometrium of the uterine cavity. The most common extra-uterine location is the fallopian tube. **Objective:** The aim of our study is to know the incidence and the clinical, medical, obstetric and surgical profile of patients with EP. **Method:** An observational analytic study was made with a final sample of 70 patients. **Results:** Mean age was 30.6 years old, 78.6 % were multiparas and 90% didn't use any contraceptive method. 85% had no history of previous surgery and 91.4% had no morbid background. 7.5% had history of pelvic inflammatory disease, 18.5% smoked, 12.9% had previous abortion and 14.3% previous EP. The management was surgical in 95% of patients; 78.6% presented an associated complication, being hematosalpinx the most often. **Conclusion:** The epidemiological and clinical background of our experience was consistent with those reported in the literature and guarantees our surgical treatment.

KEY WORDS: **Ectopic pregnancy, salpingectomy, epidemiology**

INTRODUCCIÓN

El embarazo ectópico (EE) se produce cuando el blastocisto se implanta en un sitio distinto al endometrio de la cavidad uterina. El sitio más frecuente de implantación es en las trompas de Falopio que ocurre en el 98% de todos los embarazos ectópicos (1). La prevalencia de EE entre las mujeres que acuden al servicio de emergencia con metrorragia durante el primer trimestre de embarazo, dolor o ambos es entre el 6 a 16% (2). La incidencia global del EE ha aumentado desde mediados del siglo veinte, alcanzando a principio de los años noventa una cifra aproximada de 20 por 1000 embarazos (3), que ha sido asociado al aumento de la incidencia de la enfermedad inflamatoria pélvica (4).

Las manifestaciones clínicas clásicas ocurren generalmente entre 6 y 8 semanas después de la fecha de la última menstruación. Los síntomas clásicos del EE son el dolor abdominal (99%), la amenorrea (74%) y el sangrado vaginal (56%). Estos síntomas pueden presentarse en EE rotos o no (5), siendo la tasa de esta complicación de 18% (6).

El diagnóstico de EE no complicado está basado en la sospecha clínica, apoyado en la ultrasonografía transvaginal (USTV) y la cuantificación de los niveles plasmáticos de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (B-HCG). El diagnóstico mediante USTV se realiza al visualizar un saco gestacional extrauterino que contenga el saco vitelino o al embrión, sin embargo, estos hallazgos solamente se presentan en una proporción menor de EE (7). La observación mediante USTV de la presencia de masa anexial y útero vacío, en conjunto con una prueba de embarazo positiva, son los hallazgos más frecuentes en los EE no complicados. El rendimiento de la USTV para el diagnóstico de EE al visualizar útero vacío y masa anexial y/o un saco gestacional extrauterino, tiene una sensibilidad de 73,9% y una especificidad del 99% (8).

La B-HCG puede ser detectada en plasma u orina a partir del octavo día después del pico de LH si se ha producido el embarazo. El nivel plasmático de B-HCG, sobre el cual se debería observar el saco gestacional al interior de la cavidad uterina mediante ultrasonografía (US) es la llamada zona discriminadora, cuyos valores fluctúan en la mayoría de los centros entre 1500-2000 UI/L para la USTV y sobre 6500 UI/L mediante US transabdominal (9). En un estudio representativo, el 98% de los embarazos intrauterinos fueron detectados mediante USTV en mujeres que presentaron valores de B-HCG sobre las 1500 UI/L (10).

El manejo actual del EE puede dividirse en médico, quirúrgico y expectante. El manejo médico

consiste en la administración de diversos fármacos por vía sistémica o local destinado a la destrucción del tejido trofoblástico, el manejo quirúrgico que puede ser radical (salpingectomía) o conservador (salpingostomía) por laparotomía o laparoscopia, y la conducta expectante en espera de la evolución del cuadro (11).

El objetivo de nuestro estudio es conocer los aspectos epidemiológicos y clínicos de mujeres con EE tratadas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Base Los Ángeles.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional analítico de pacientes atendidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Base de Los Ángeles, con el diagnóstico de EE, ingresadas durante el período de enero a diciembre de 2008. La muestra fue obtenida a través de un muestreo no probabilístico consecutivo, formada por las mujeres que presentaron EE, diagnosticados mediante cuantificación de los niveles plasmáticos de B-HCG y USTV. Se obtuvo una muestra final de 70 pacientes. Las variables consignadas fueron: edad materna, métodos anticonceptivos, paridad, antecedentes mórbidos médicos y quirúrgicos, antecedentes de aborto previo, antecedente de embarazo ectópico anterior, antecedente de tabaquismo, niveles de B-HCG al momento del diagnóstico, edad gestacional al momento del diagnóstico, hallazgos ecográficos sugerentes de EE, tratamiento realizado (quirúrgico, médico o expectante), complicaciones asociadas, localización del EE.

Las variables fueron tabuladas en planilla electrónica Microsoft Excel 2007, y analizadas con el programa GraphPad Prism versión 5.00 de Windows. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher en las variables paridad y presencia de complicación. Para comparar medias se utilizó la prueba de T-Student con corrección de Welch en las variables: niveles de B-HCG, edad gestacional, edad materna en los grupos con y sin complicaciones. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Antecedentes obstétricos generales: En 2008 se asistieron 3.125 partos y 70 EE. La incidencia de EE fue de 22,4/1000 partos. El promedio de edad fue de $30,6 \pm 6,2$ años. El 21,4% (n=15) eran primigestas y 78,6% (n=55) multíparas. La paridad promedio fue de $1,2 \pm 0,9$ gestaciones. El 90% (n=63) no usaban ningún método anticonceptivo (MAC), y

4,3% (n=3) usaban anticonceptivos orales (ACO) y 5,7% (n=4) usaban dispositivos intrauterinos (DIU). **Antecedentes quirúrgicos:** El 85,7% (n=60) no tenía antecedentes de cirugías previas, el 10% (n=7) tenía antecedentes de salpingectomía anterior y el 1,4% (n=1) presentaba apendicectomía, colecistectomía o una cesárea.

Antecedentes mórbidos médicos: El 91,4% (n=64) de la muestra no presentaba antecedentes mórbidos médicos. El 2,9% (n=2) tenían antecedentes de diabetes mellitus y el 1,4% (n=1) de hipertensión arterial.

Antecedentes mórbidos obstétricos: El 5,7% (n=4) tenía antecedentes de proceso inflamatorio pélvico (PIP), 18,5% (n=13) de tabaquismo, 12,9% (n=9) de abortos previos, y 14,3% (n=10) de embarazo ectópico anterior.

Antecedentes al diagnóstico: La edad gestacional promedio al momento del diagnóstico fue de 6 semanas con 5,9 días \pm 2 semanas con 3,5 días. Los niveles de B-HCG promedio fueron de 3.112,7 UI/L. Los hallazgos ecográficos sugerentes de embarazo ectópico fueron: líquido libre en fondo de saco de Douglas 10% (n=7), presencia de masa anexial 64,3% (n=45) y pseudosaco intrauterino 10% (n=7). El 98,6% (n=69) de los EE se localizaron a nivel tubario, el 1,4% (n=1) tuvo ubicación extratubaria a nivel del cuerno izquierdo (Figura 1).

Tratamiento: Fue quirúrgico en el 95,7% (n=67), realizándose 36 salpingectomías derechas y 31 izquierdas, en el 4,3% (n=3) fue expectante.

Complicaciones: El 78,6% (n=55) de las gestaciones presentó alguna complicación asociada, siendo la más frecuente el hematosalpinx presente en el 57,1% (n=40) de los casos (Figura 2). No hubo diferencias significativas al comparar los valores de B-HCG entre los embarazos ectópicos con y sin complicaciones (Figura 3). La edad gestacional al momento del diagnóstico presentó diferencias significativas entre el grupo con complicaciones que presentó un promedio de 7,1 semanas \pm 2,3 y el

grupo sin complicaciones con un promedio de 6,3 semanas \pm 2,3 semanas. También hubo diferencia significativa en relación a la edad materna entre el grupo sin complicaciones con edad materna promedio de 30,7 \pm 4,9 años y el grupo con complicaciones con edad materna promedio de 33,4 \pm 5,0 años. No hubo diferencias significativas en relación a la presencia de complicaciones asociadas entre las primigestas y múltiparas.

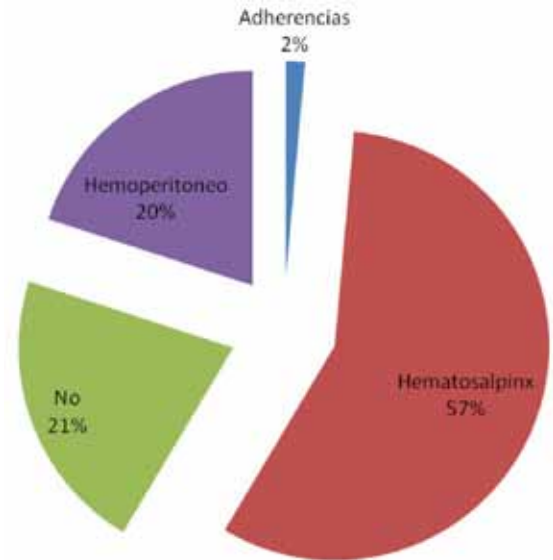


Figura 2. Tipo de complicaciones en los embarazos ectópicos.

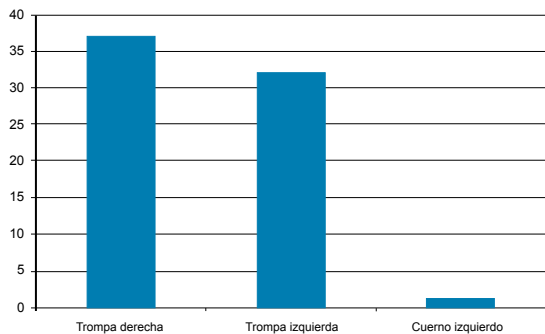


Figura 1. Localización de las gestaciones ectópicas.

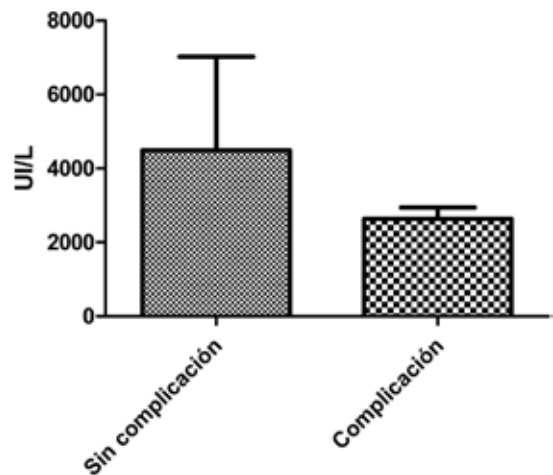


Figura 3. Niveles de B-HCG según presencia de complicaciones.

DISCUSIÓN

La incidencia de EE reportada por las distintas series es variable, ya que muchas veces es difícil de precisar con exactitud en número total de gestaciones que se producen. En un estudio representativo realizado en Estados Unidos la incidencia de EE fue de 20/1000 embarazos (3), valor que se encuentra cercano al obtenido en nuestro estudio que tuvo una incidencia de 22,4 por 1000/partos.

Nuestro estudio muestra que las mujeres con diagnóstico de EE presentan un perfil clínico cuyo promedio etario fue de $30,6 \pm 6,2$ años, siendo la mayoría multiparas que no usaban ningún tipo de MAC. Los antecedentes quirúrgicos de la muestra arrojó una baja prevalencia de antecedentes quirúrgicos, tan solo el 1,4% tendría asociado el antecedente de salpingectomía previa, cirugía que ha sido asociado como un factor de riesgo conocido para EE, y que en estudios ha llegado a presentarse en un tercio de los casos (12). Dentro del perfil médico de la muestra, la mayoría no presentaba antecedentes mórbidos. Mientras que dentro de los antecedentes mórbidos obstétricos solamente el 5,7% había presentado un PIP, evento que ha sido considerado como el principal factor de riesgo para EE, especialmente cuando la infección ha sido recurrente. En un estudio representativo se encontró un Odds Ratio para EE en mujeres que presentaron dos y tres o más episodios de PIP de 2,1 y 4,5 respectivamente (13).

El tabaquismo estuvo presente en el 18,5% de nuestra muestra, antecedente importante, ya que el consumo de cigarrillos en el periodo periconcepcional aumenta el riesgo de EE de manera dosis dependiente, también podría afectar a la inmunidad y a la motilidad de las trompas uterinas predisponiendo a las fumadoras a desarrollar un PIP (14). El antecedente de aborto previo se presentó en el 12,9% de nuestras pacientes, esto también es considerado un factor de riesgo para EE cuando va asociado a infertilidad, pues podría ser el reflejo de alteraciones anatómicas tubarias. El 14,3% de nuestra muestra presentó el antecedente de EE anterior, cuyo riesgo se encuentra relacionado con la alteración tubaria que deja el EE inicial y el tipo de tratamiento que se eligió para su manejo (15).

El diagnóstico de EE en nuestro estudio se hizo entre la sexta y séptima semana de embarazo, lo que coincide con lo señalado por otros estudios, que señalan que el diagnóstico se hace entre la sexta y octava semana de embarazo (5). El diagnóstico de EE en nuestro estudio se basó en dos pilares, la USTV y la cuantificación plasmática de B-HCG. El examen mediante USTV mostró distintos hallazgos sugerentes de EE, siendo el más frecuente la presencia de una

masa anexial con un 64,3%, después vino la presencia de líquido libre en el fondo de saco de Douglas y la imagen de pseudosaco intrauterino, ambos con una frecuencia del 10%.

Casi todas las mujeres con diagnóstico de EE deben ser manejadas con un tratamiento médico o quirúrgico, puesto que existe el riesgo potencial morbimortalidad materna por ruptura del EE. El tratamiento quirúrgico debe realizarse cuando existan signos de ruptura, niveles de B-HCG mayores a 5.000 UI/L, necesidad de realizar laparoscopia para confirmar el diagnóstico y cuando se sospeche la presencia de un embarazo heterotópico (12). En nuestro estudio el 95,7% de los casos fueron manejados de manera quirúrgica; esto se debería a que la mayoría (78,6%) de los EE presentó complicaciones asociadas.

La decisión de realizar una salpingostomía o una salpingectomía aún es controversial. Una revisión de estudios de cohorte, comparó la fertilidad resultante después de la realización de una salpingectomía o salpingostomía para manejo del EE, no encontrándose diferencias entre el número de embarazos intrauterinos después de ambos procedimientos quirúrgicos, mientras que el riesgo de repetir un nuevo EE fue mayor al realizar una salpingostomía (16). La salpingectomía parece no afectar la tasa de embarazos intrauterinos en mujeres cuya trompa uterina contralateral se encuentra sana, y evita la complicación de EE recurrente en la misma trompa (17). En nuestro centro a todas las pacientes en que se optó por manejo quirúrgico se les realizó salpingectomía mediante laparotomía.

Otra opción es el manejo médico, que consiste en la administración de diversos fármacos, el más usado actualmente es el metotrexato, que es un antagonista del ácido fólico, que inhibe la síntesis de ADN y la reproducción de células con alta actividad proliferativa, como son las células neoplásicas, las trofoblásticas y las células embrionarias. Esta alternativa debe preferirse cuando no existe evidencia de ruptura, con niveles de B-HCG menores o iguales a 5000 UI/L, con alza de la B-HCG en 48 horas, condiciones para seguimiento de corto y largo plazo y paciente con hemograma y función hepática normal (12).

La tercera opción de manejo es la conducta expectante, siempre que no exista evidencia de ruptura, niveles de B-HCG menores a 1500 UI/L, B-HCG descendente a las 48 horas y posibilidad de seguimiento inmediato (12).

En nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre los niveles de B-HCG para la presencia de complicaciones. Sí hubo diferencias significativas de una edad gestacional mayor en el grupo

que presentó complicaciones, esto estaría relacionado que con el aumento de los factores de riesgo con el paso de los años (18). Además, no se encontró diferencia para la presencia de complicaciones entre múltiparas y primigestas.

CONCLUSIÓN

Los resultados clínicos y epidemiológicos de este estudio son concordantes con lo informado en la literatura, los que avalan nuestra conducta quirúrgica activa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tulandi T. Incidence, risk factors, and pathology of ectopic pregnancy. Update; mayo 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com>. Consultado el 4 de octubre de 2009.
2. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005;173:905-12.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:46-8.
4. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2000;76:28-32.
5. Alsuleiman SA, Grimes EM. Ectopic pregnancy: a review of 147 cases. *J Reprod Med* 1982;27:101-6.
6. Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, Pouly JL, Germain E, Coste J. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:938-44.
7. Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 2005;20:1404-9.
8. Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G, Tan L, Bora S, Bourne T. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22:2824-8.
9. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58:156-61.
10. Barnhart KT, Simhan H, Kamelle SA. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstet Gynecol* 1999;94:583-7.
11. Álvarez M, Nannig C. Rol de la cirugía endoscópica en el manejo actual del embarazo ectópico tubárico. *Rev Chi Obstet Ginecol* 2005;70:15-20.
12. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005;366:583-91.
13. Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, Amsterdam LF, Mac Kenzie WR. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:103-7.
14. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, Job-Spira N. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157:185-94.
15. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997;67:421-33.
16. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD000324.
17. Dubuisson JB, Morice P, Chapron C, De Gayffier A, Mouelhi T. Salpingectomy - the laparoscopic surgical choice for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1996;11:1199-203.
18. Storeide O, Veholmen M, Eide M, Bergsjø P, Sandvei R. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland county, Norway 1976-1993. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:345-9.

Trabajos Originales

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO DE LA HIPERPLASIA EN LA VELLOSIDAD MOLAR

Oliver Castejón S.¹, Oliver Castejón M.^a

¹ Laboratorio de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo - Núcleo Aragua, Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA), Maracay, Aragua, Venezuela.

^a Alumno, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo - Núcleo Aragua, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Estudio de la superficie externa del sincitiotrofoblasto de vesículas de mola hidatidiforme, fue rastreada utilizando la microscopía electrónica de barrido. **Método:** Especímenes de material molar de 21 semanas de embarazo se fijaron en 2% de glutaraldehído 0,1 M a 4°C en sala de parto y posteriormente post fijados en 1% de tetraóxido de osmio siguiendo los procedimientos convencionales de la microscopía electrónica de barrido como deshidratación, desecado de punto crítico, cubrimiento iónico y observación con el microscopio electrónico de barrido. **Resultados:** Los resultados revelan cambios morfológicos en la membrana plasmática sincitial, desde superficie aplanadas con pequeños gránulos o promontorios, hasta la formación de numerosas prolongaciones de membrana que originan pliegues, bandas o columnas, las cuales se ramifican intensamente, tomando contacto entre sí para conformar una complicada trama, que deja un retículo de espacios como cavernas, las cuales se abren hacia el espacio intervilloso siendo la expresión de una intensa proliferación de membranas en hiperplasia. **Conclusión:** La observación de esta trama permite un mejor entendimiento de la estructura de la mola comparada con las imágenes de microscopio de luz.

PALABRAS CLAVE: *Microscopía electrónica de barrido, hiperplasia placentaria, trofoblasto, mola hidatidiforme*

SUMMARY

Objective: Study of the external surface of the syncytiotrophoblast in vesicles of hydatidiform mole was examined and analysed using scanning electron microscopy. **Method:** Vesicles of molar material were taken at 21 weeks of pregnancy and fixed in 2% of glutaraldehyde 0.1 M at 4 °C in delivery room and furtherly post-fixed in 1% of tetroxide of osmium according with conventional procedures of the scanning electron microscopy as dehydration, critical point drying, surface coating and examination using scanning electron microscope. **Result:** The findings reveal the morphological changes in the syncytial membrane from smooth surface with small bridges or granules to the formation of numerous prolongations of plasma membrane, which produce folds, bands or columns with ramifications, that get in touch organizing a complex net that contain spaces opened to the intervillous space. This is an expression of the proliferation of syncytial plasma membrane during the hyperplasia. **Conclusion:** The tridimensional observation of this net complex permit a better understanding of the structure of the molar vesicle when these images are compared with those of light microscopy.

KEY WORDS: *Scanning electron microscopy, placental hyperplasia, trophoblast, hydatidiform mole*

INTRODUCCIÓN

La microscopía electrónica de barrido (MEB) ha sido muy poca aplicada al estudio de la mola hidatidiforme, la cual ha sido tratada principalmente en su aspecto anatomopatológico (1), epidemiológico (2), genético (3), histopatológico y clínico (4), siendo la hiperplasia trofoblástica lo que diferencia la mola hidatidiforme de otros procesos placentarios acompañados de cambios edematosos. La aplicación de esta técnica microscópica a la anatomía patológica de la vellosidad molar, pudiera brindar un mejor entendimiento de cómo los procesos de invasión, migración y proliferación se realizan siguiendo una visión de conjunto más completa, con mayor profundidad de campo o más real, que la simple línea festoneada que bordea a la membrana plasmática del trofoblasto en un corte bidimensional de 4 a 5 um, lograda con los cortes y tinciones de hematoxilina y eosina (H&E) de la microscopía de luz (ML).

Hay problemas y fallas en el diagnóstico histopatológico (5). Los diversos cambios morfológicos que afectan a la membrana plasmática del sincitio-trofoblasto en los procesos de hiperplasia no pueden ser observados en su totalidad. Una visión parcializada de la hiperplasia con la ML no permite al patólogo el mejor conocimiento del pleomorfismo celular existente. La hiperplasia ha sido un elemento esencial para establecer el diagnóstico de mola hidatidiforme utilizado para describir la enfermedad trofoblástica gestacional.

Acumulación de vacuolas citoplasmáticas, intensa deposición de glucógeno y amplias regiones dilatadas de retículo endoplásmico rugoso son comunes en hiperplasia de humanos y ratones (6). Se requieren nuevos criterios adaptables a la diferenciación de mola completa y aborto hidrópico ya que existe variabilidad inter e intra observador en el diagnóstico de mola hidatidiforme (7). Crecimiento trofoblástico polar visto en aborto hidrópico pudiera también verse en mola parcial. La MEB contribuiría en nuestro estudio con esta problemática. La importancia de la investigación radica en que hay condiciones extremadamente raras donde la hiperplasia trofoblástica se vuelve polimórfica y persistente, llegando a sufrir transformación maligna que invade al miometrio (8). El objetivo de este estudio es describir con la MEB los cambios morfológicos de la membrana plasmática del sincitio en las regiones correspondiente a la zona de hiperplasia del trofoblasto.

MATERIAL Y MÉTODO

Especímenes de 50 vesículas fueron obtenidos

para el análisis de la superficie externa en cada una de ellas, de paciente con embarazo molar completo de 21 semanas, sin estudio genético, fijados en 2% de glutaraldehído 0,1M a 4°C, en sala de parto, posteriormente lavados y post fijados en 1% de tetraóxido de osmio por 2 horas a la misma temperatura. Material de placenta normal fue obtenido como control de la misma manera. Ambos materiales siguieron los procedimientos convencionales de la microscopía electrónica de barrido (9), tales como deshidratación, desecado de punto crítico en desecador HCP2, Hitachi (Tokyo CO, LTD, Japón) cubiertos con platino (Pt) y paladio (Pd) en cobertor iónico, Eiko IB3 (CO, LTD, Tokyo, Japón) y examinados en un MEB Hitachi S2300 (Nissei Sangyo, CO, LTD, Tokio, Japón).

RESULTADOS

Al rastrear la superficie externa de las vesículas molares de regiones correspondientes a la hiperplasia se notan en algunos lugares, sinuosas elevaciones similares a un sistema de montañas con ligeros promontorios sobre la superficie. Esta se mostró arrugada, la cual presenta en algunas zonas microvellosidades degeneradas y pequeñas depresiones o huecos en la superficie (Figura 1). En otras regiones los montículos se hacen más prominentes y se ramifican. La superficie se mostró conformada por cilindros semicortados que se extienden y desplazan dando el aspecto de pliegues continuos (Figura 2). Grandes prolongaciones de membrana se elevan sobre la superficie dejando espacios entre ellas. Numerosas extensiones de membranas alargadas, piriformes u ovoides sobresalen hacia el espacio intervelloso (Figura 3).



Figura 1. Región de superficie de vesícula molar, mostrando suaves elevaciones de membrana con pequeños abultamientos.

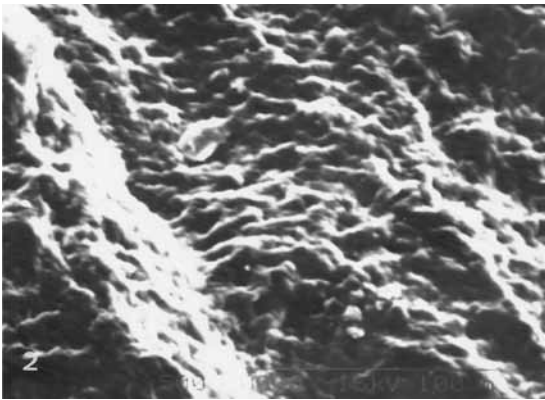


Figura 2. La superficie muestra múltiples pliegues ramificados de membrana que sobresalen hacia el espacio interveloso.

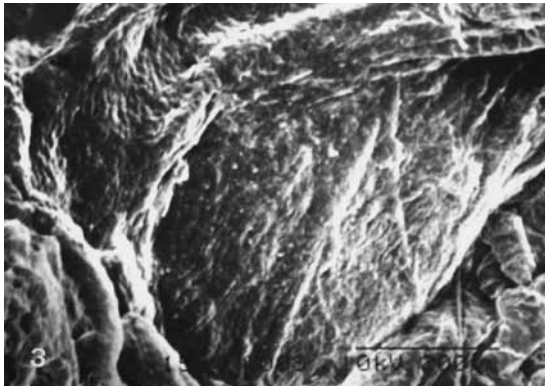


Figura 3. Los pliegues de membrana se han levantado a gran distancia de la superficie plana que se observa al centro con microvellosidades degeneradas.

Las prolongaciones en forma de túbulos semicortados se entrecruzan (Figura 4) y toman contacto entre ellas. La elevación de las membranas sobre la superficie va dejando espacios que se comunican y conforman una complicada red de túneles. Brotes sincitiales de aspecto piriforme se observan indicando la proliferación de vellosidades nuevas. La superficie se nota en algunas regiones cubiertas por fibrina. Zonas irregulares de membrana han dejado amplios espacios similares a cavernas (Figura 5). La hiperplasia se hace tan compleja que toma el aspecto de extensos pliegues semicirculares que sobresalen de la superficie para tomar contactos unos con otros (Figura 6). En aquellos espacios de la trama pueden encontrarse gran cantidad de eritrocitos, estando "in vivo", cuando son observados con ML. La trama

conformada por varias prolongaciones ramificadas de membranas sincitiales que toman contacto sobre la superficie han originado, finalmente, una red de espacios o canales con comunicación hacia el exterior. La superficie de las membranas sincitiales ha venido invadiendo la zona correspondiente al espacio interveloso con un exagerado crecimiento, hasta formar esa estructura tridimensional de canales o espacios abiertos (Figura 7).

DISCUSIÓN

Una visión tridimensional de la superficie externa al trofoblasto que muestra una trama de columnas, bandas y plegamientos, que conforman una red que se comunica con espacios abiertos hacia el espacio interveloso, ha sido mostrada.



Figura 4. Los pliegues se entrecruzan y toman contacto unos sobre otros. Depresiones o excavaciones de la superficie se observan en la microfotografía.

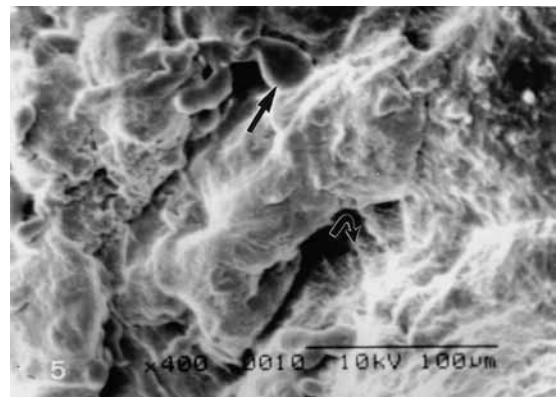


Figura 5. La flecha señala un brote del sincitio. Una banda plegada irregular sobrepasa a una superficie trofoblástica dejando un espacio abierto (flecha curva).

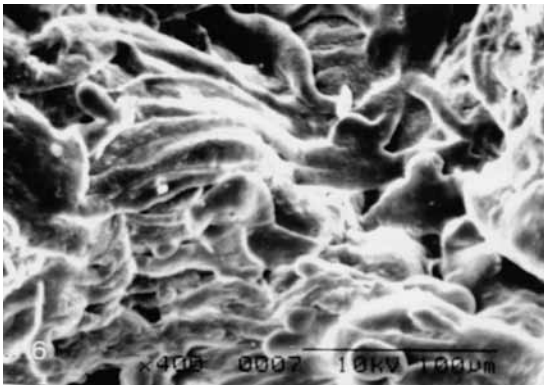


Figura 6. Numerosos plegamientos de membranas muestran la exacerbada proliferación de membranas o hiperplasia en la región superficial de la vesícula molar.

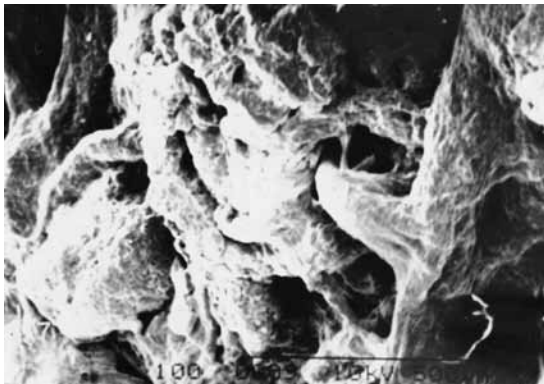


Figura 7. Columnas de membranas sobresalen en la superficie para asociarse unas con otras y formar una red tridimensional que deja espacios abiertos.

Ockleford y cols (9,10), utilizando MEB describen de la misma manera, los pliegues de membrana observados en este trabajo. Como también los brotes sincitiales, los orificios o las aberturas de más de 750 nm que comunican con canales, y un patrón reticular de bandas de gránulos de 2-4 μ m que conforman estructuras poligonales en la superficie del trofoblasto, cuyos espacios encerrados varían de tamaño; microvellosidades alargadas que terminan en puntas bulbosas y microgibosidades que son grupos de microvellosidades extremadamente alargadas de la superficie de la membrana plasmática. Estas observaciones coinciden con nuestros resultados en los pequeños abultamientos y brotes sincitiales.

Suponemos que una gran diversidad de estructuras organizadas en la superficie del trofoblasto

suelen desarrollarse en cada una de las vesículas observadas, según sea el sobrecrecimiento de las proteínas estructurales poliméricas corticales, asociadas a la membrana plasmática, que le dan soporte a ésta (9). En previos estudios (11), pliegues de trofoblasto se corresponden con bandas o montículos de la microscopía de luz. Las proteínas estructurales de la capa cortical del sincitio han perdido el control genético de su producción debido al desequilibrio genético que ocurre en estas anomalías de origen cromosómico. Anteriormente se interpretaba que los numerosos eritrocitos incluidos en el interior de la trama formaban parte del material alimenticio en la incrementada actividad del trofoblasto. Esta nueva visión permite sugerir una entrada y salida de sangre materna por los espacios o canales que quedan abiertos hacia el espacio intervelloso.

La hiperplasia se relaciona con la membrana basal, que sostiene al sincitio o citotrofoblasto, organización especializada como hoja de proteínas y de glucosaminoglucanos de la matriz extracelular (12). Cambios degenerativos que ocurren en ella, permiten que el trofoblasto se separe e invada el espacio intervelloso (13). La pérdida de colágeno IV, laminina P-1 y laminina M desestabilizan la membrana basal del trofoblasto molar y este puede adquirir propiedades invasoras en la transformación maligna (14).

La resistencia a la acción del factor transformador del crecimiento tipo B (T6FB), que impide la proliferación, migración e invasión de estas células sería la responsable de la transformación maligna por una activación de los oncogenes (15). En la maquinaria del ciclo celular, implicada en la transformación maligna del trofoblasto, la proteína ciclina E, que se une y activa a varias quinasas, formando complejos activadores de los genes iniciadores de la replicación del DNA, ha sido encontrada con una mayor expresión en coriocarcinoma y menor en mola hidatidiforme con las técnicas de inmunohistoquímica (16).

Moléculas que han tenido una marcada importancia en los procesos de diferenciación celular como el receptor activador-proliferador del peroxisoma (PPAR), receptor hormonal nuclear, está disminuido en mola y casi negativo en el coriocarcinoma, indicando rasgos en las células de indiferenciación celular, lo que es típico de procesos neoplásicos (17,18). Proteoglucanos conocidos como sindecanos asociados a proteasas o antiproteasas, tienen un papel que pudiera explicar la conducta invasiva de estos trofoblasto, observándose que la carencia de esa asociación, en parte pudiera explicar, la invasividad (19).

Esta hiperplasia que es capaz de provocar invasión hacia otros tejidos, no ha podido ser considerada como predictiva hacia enfermedad trofoblástica persistente en material molar. Cuando mediante técnicas de inmunohistoquímica, utilizando el marcador de proliferación celular Ki67, después de la evacuación en casos de mola completa, seguida de enfermedad trofoblástica gestacional persistente y casos que se resolvieron espontáneamente, se pudo detectar que no hubo diferencias significativas en los índices de Ki67 tanto del trofoblasto extraveloso como el citotrofoblasto vellosito. No hay parámetros clínicos ni histopatológicos confiables para predecir el desarrollo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente después de la evacuación (20), siendo los valores séricos de gonadotropina coriónica el único factor confiable.

No hemos pretendido, con imágenes de MEB estáticas, dar una explicación de los factores etiológicos que promueven la hiperplasia. Como se comprenderá, ésta ha sido interpretada en base a los avances de la biología molecular. Se ha mostrado como la superficie del trofoblasto se expande intensamente formando una estructura de columnas forradas de trofoblasto que se interconectan entre sí, para formar un enrejado por donde circula sangre materna "in vivo".

Esta hiperplasia vista acá, también puede ser observada en abortos espontáneos, en vellosidades no hidrópicas, en trisomías 7, 15, 21 y 22 (21). Moderada a abundante hiperplasia trofoblástica y lagunas trofoblásticas asociadas a vesículas molares con lagunas estromales hidrópicas son características predictivas de una identificación de triploidia (22).

CONCLUSIÓN

Una nueva imagen tridimensional mostrada con microscopía electrónica de barrido de la hiperplasia del trofoblasto, en la superficie de la vesícula molar ha sido presentada, la cual permite un mejor entendimiento de la organización de la membrana celular cuando se compara con la suministrada por la microscopía de luz.

BIBLIOGRAFÍA

- De Castillo JP, De Uzategui MLC, Moreno F, Tovitto G. Estudio anatomopatológico de un caso de mola parcial. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2006;66:107-17.
- Dreyfus M, Tissier I, Philippe E. Gestational trophoblastic diseases classification, epidemiology and genetic data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:687-9.
- Kato HD, Terao Y, Ogawa M, Matsuda T, Arima T, Kato K, *et al.* Growth-associated gene expression profiles by microarray analysis trophoblast of molar pregnancies and normal villi. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:255-60.
- Moher R, Goldstein DP, Berkowitz R, Berstein M, Genettest DR. Complete hydatidiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past. *J Reprod Med* 1998;43:21-7.
- Discoll SG. Problems and pitfalls in the histopathologic diagnosis of gestational trophoblastic lesions. *J Reprod Med* 1987;32:623-8.
- Wakisaka N, Inoue K, Ogunuki N, Miki H, Sekita Y, Hanaki K, *et al.* Ultrastructure of placental hyperplasia in mice: comparison of placental phenotypes with three different etiologies. *Placenta* 2008;29:753-9.
- Fukunaga M, Katabuchi H, Nagasaka T, Mikami Y, Minamiguchi S, Lage JM. Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol* 2005;29:942-7.
- Makovitzky J, Vogel M, Miessner R, Mylonas I, Vogt-Weber B, Richter DU. Diagnostic aspects of hydatidiform mole with persistence of polymorphic trophoblastic hyperplasia. *Anticancer Res* 2003;23:1069-73.
- Ockleford C, Barker C, Griffiths J, Mcturk G, Fisher R, Lawler S. Hydatidiform Mole: an ultrastructural analysis of syncytiotrophoblast surface organization. *Placenta* 1989;10:195-212.
- Ockleford CD, Clode A. Microgibbositities in hydatidiform mole. *J Pathol* 1983;2:181-9.
- Castejón OC, Molina VR, Rivas A AE, Aguirre O, Graterols IJ. La variabilidad morfológica de la vellosidad placentaria hidrópica. *Gac Med Caracas* 2002;110:210-6.
- Castejón OC. La lámina basal trofoblástica y su relación con la ultraestructura del trofoblasto. *Gac Med Caracas* 2005;113:65-71.
- Scucces MG, Castejón OC. Lesiones predictivas de malignidad en la membrana basal de mola hidatidiforme. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2006;66:151-8.
- Castejón OC, Scucces MG, Rivas AE, Graterol IJ. La membrana basal en caso de mola hidatidiforme completa. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62:207-13.
- Lala PK, Khoo KS, Guimond MJ, Chakraborty Ch. Control mechanisms in human trophoblast proliferation and invasiveness: then derangement during trophoblastic tumor progression. *Trophoblast Research* 1999;13:119-36.
- Kim YT, Cho NH, Ko JH, Yang WI, Kim JW, Choi EK, *et al.* Expression of cyclin E in placentas with hydropic change and gestational trophoblastic diseases. Implications for the malignant transformation of trophoblasts. *Cancer* 2000;89:673-9.
- Capparuccia L, Marzioni D, Giordano A, Fazicli F, De Victolis M, Busso M, *et al.* PPAR γ expression in normal human placenta, hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Mol Hum Reprod* 2002;8:574-9.
- Scucces M. Algunas consideraciones acerca de la biología del trofoblasto en la mola hidatidiforme. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008;68:98-104.
- Crescimanno C, Marzioni D, Paradinas FJ, Schrurs B, Muhlhauser J, Todros T, *et al.* Expression pattern alterations of syndecans and glypican-1 in normal and

- pathological trophoblast. *J Pathol* 1999;189:600-8.
20. Jeffers MD, Richmond JA, Smith R. Trophoblast proliferation rate does not predict progressions to persistent gestational trophoblastic disease in complete hydatidiform mole. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:34-8.
 21. Redline RW, Hassold T, Zaragoza M. Determinants of villous trophoblastic hyperplasia in spontaneous abortions. *Mod Pathol* 1998;8:762-8.
 22. Van Lijnschoten G, Arends JW, Leffers P, De La Fuente HA, Van Der Looij HJ, Geraedts JP. The value of histomorphological features of chorionic villi in early spontaneous abortion for the prediction of karyotype. *Histopathology* 1993;22:557-63.
-

Trabajos Originales

MORFOMETRÍA DEL NUCLEOLO EN LA DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL EPITELIO MAMARIO

Ricardo Cornejo U. PhD.

Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco.

Biólogo Celular.

RESUMEN

Antecedentes: El proceso biológico de diferenciación celular es la traducción de múltiples procesos nucleares y citoplasmáticos que determinan cambios complejos y fundamentales en la ultraestructura, bioquímica y fisiología celular, los cuales pueden ser cuantificados mediante técnicas morfométricas. **Objetivo:** Evidenciar en términos cuantitativos y morfológicos las variaciones experimentadas por los nucleolos pertenecientes a células mamarias de la línea HC11 tanto normales como en mecanismo de diferenciación. **Método:** Se estudió a nivel de la microscopía electrónica de transmisión los tipos celulares en etapa de proliferación (HC11 GM) en comparación con células en estadio de diferenciación (HC11 IM), cuantificando las variaciones de los nucleolos y su relación con estructuras involucradas en síntesis proteica. **Resultados:** Se evidencian diferencias estadísticamente significativas referentes al área, volumen y longitud entre los nucleolos pertenecientes al tipo celular normal-proliferante y el que se encuentra en proceso de diferenciación. **Conclusión:** Las células mamarias en proceso de diferenciación presentan una notable disminución de sus nucleolos, y sus ribonucleoproteínas constitutivas generarán básicamente ribosomas adheridos al retículo endoplasmático rugoso, sintetizando proteínas de exportación.

PALABRAS CLAVE: *Diferenciación celular, morfometría, nucleolos, glándula mamaria*

SUMMARY

Background: The biological process of cell differentiation is the translation of multiple nuclear and cytoplasmic processes that determine complex and fundamental changes in ultrastructure, biochemistry and cell physiology, which can be quantified using morphometric techniques. **Objective:** To show in quantitative and morphological terms changes experienced by the nucleolus belonging to HC11 line mammary cells both, in proliferating and differentiation process. **Methods:** A study at the level of transmission electron microscopy of cell types in stage of cell proliferation in comparison with stage of differentiation was designed to quantify variations of nucleolus and their relation to structures involved in protein synthesis. **Results:** Marked differences in the area, volume and length of the nucleolus were found between normal-proliferating cell types and those in mechanism of differentiation. **Conclusion:** The mammary cells in differentiation process show a dramatic decline in its nucleoli and their ribonucleoproteins generate basically ribosomes attached at endoplasmic reticulum, synthesizing export proteins.

KEY WORDS: *Cellular differentiation, morphometry, nucleolus, mammary glands*

INTRODUCCIÓN

Las células HC11 constituyen una línea de epitelio mamario normal derivada del linaje COMMA 1D obtenidas de glándula mamaria de ratas BALB/c en mitad de preñez, las cuales retienen características de la diferenciación normal de la glándula y producen β caseína, la principal proteína de la leche (1). Las células mamarias normales en períodos de proliferación son estimuladas mediante el factor de crecimiento epidérmico (EGF), agente mitogénico, el cual unido a un receptor tirosina quinasa de membrana plasmática fosforilando proteínas citosólicas, origina una cascada de señales generando el mecanismo de la división celular y originando de este modo el tipo celular HC11 GM (2).

Estas células descritas son inducidas al proceso de diferenciación por estimulaciones de prolactina, hormona que modula la transcripción de genes para β caseína y promueve acúmulo de este RNA mensajero en el citoplasma (3). Del mismo modo, insulina y su funcionalidad anabólica, estimula la síntesis proteica de estas células epiteliales (4); de igual manera dexametasona, glicocorticoide que induce la diferenciación terminal de estas células mamarias, actúa sinérgicamente con prolactina en la expresión del gen de β caseína (5). Producto de dichas estimulaciones se genera el tipo celular HC11 IM.

A este respecto Taverna y cols (6), describieron que en las células HC11 GM, la activación de los receptores para EGF, es un paso esencial tanto para el crecimiento celular, como para adquirir competencia en la respuesta a los estímulos de hormonas lactogénicas. De igual modo Hynes y cols (7), demostraron que las células HC11 IM sintetizan y secretan proteínas como las glicoproteínas laminina y tenascina tanto en ausencia como en presencia del EGF.

En este contexto, pareció interesante describir cuantitativamente las eventuales diferencias que pudiese experimentar el nucleolo, componente que, en base a su constitución ribonucleoproteica, genera una determinada tasa de biogénesis ribosomal y por ende, en directa relación con una mayor o menor actividad en la síntesis proteica citosólica (8).

MATERIAL Y MÉTODO

Microscopía Electrónica de Transmisión: Al pellet que contenía las células HC11 GM (célula de glándula mamaria normal-proliferante) y HC11 IM (célula de glándula mamaria diferenciada) se le adicionó solución de glutaraldehído 2%, en tampón fosfato

0,15 M, pH 7,2 y se mantuvo a temperatura ambiente, por 2 horas. Posteriormente, fue sometido a un lavado en solución de 6 g de NaCl y 73 g de sacarosa, disueltos en 1 litro de agua destilada.

La post-fijación se realizó en solución de tetróxido de osmio 1%, disuelto en la solución de lavado antes descrita, durante una hora, a 40° C, y acetato de uranilo 0,5% por 18 horas. Luego de lavado el material fue deshidratado en concentraciones crecientes de acetona (30 a 100%) e incluido en Araldita 6005. Se obtuvieron cortes ultrafinos de aproximadamente 70 nm de grosor, los que fueron tratados durante 40 minutos con acetato de uranilo 2% y citrato de plomo 0,5% por 10 minutos.

Las muestras fueron estudiadas y fotografiadas en un microscopio electrónico Phillips EM 400.

Método Estereológico: A partir de los bloques para microscopía electrónica, fueron obtenidos cortes ultrafinos, en los cuales se micrografieron cada uno de los tipos celulares con un aumento de 10.500 X. Para la evaluación de las fracciones volumétricas de los diferentes componentes celulares, fue sobrepuesto un retículo de puntos en las micrografías electrónicas y se procedió al conteo diferencial de los puntos que incidían sobre los perfiles de los componentes celulares, calculándose la fracción volumétrica que un determinado componente ocupa, mediante la siguiente ecuación:

$$P = \frac{\sqrt{(1 - p_p)}}{e \times p_p}$$

Donde:

P = número total de puntos incidentes sobre la unidad de volumen

Pp = estimativa previa de la fracción volumétrica del componente en estudio

e = error patrón relativo que se desea tener asociado a la fracción volumétrica

Con el objetivo de determinar diferencias estadísticamente significativas, los datos morfométricos obtenidos fueron sometidos a la prueba de Wilcoxon para muestras no paramétricas. Para el cálculo del área nucleolar fue utilizado el software Sigma Pro 5.0

RESULTADOS

En las micrografías electrónicas obtenidas de los tipos celulares tanto normales-proliferantes (HC11 GM) como diferenciadas (HC11 IM) (Figura 1 y 2), se realizaron los análisis morfométricos correspondientes. Los valores obtenidos determinaron diferencias

estadísticamente significativas ($p=0,043$; Wilcoxon) con un 95% de confianza y un error de 5%. Teniendo en cuenta que la prueba establece diferencias significativas con un valor de $Z= 2,023$ tanto para las longitudes como para las áreas que poseen los nucleolos (elegidos al azar) de ambos tipos celulares, indican que efectivamente existen diferencias estadísticamente significativas, situación que permite constatar la variación de los nucleolos en medida que transcurre el mecanismo de diferenciación producto de las estimulaciones lactogénicas (Tablas I y II). En este sentido, en la Figura 3 se describe este resultado evidenciándose las marcadas diferencias cuantitativas entre ellos, tanto que el volumen cuantificado en la célula proliferante es equivalente, al doble de la encontrada en la célula en diferenciación. En este mismo contexto, la Tabla I describe la diferencia expresada en micrones cuadrados de las áreas de nucleolos perteneciente a 5 células HC11 GM elegidas al azar, pudiéndose precisar nuevamente que el organelo es mayor que los encontrados en las 5 células en proceso de diferenciación. Finalmente, en la Tabla II se evidencia la diferencia expresada en micrones correspondiente a la longitud de los nucleolos, en células normales y diferenciadas.

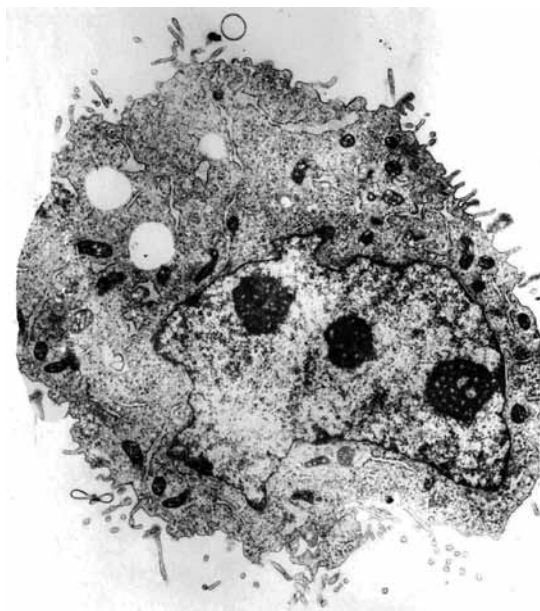


Figura 1. Micrografía electrónica de célula perteneciente a glándula mamaria normal-proliferante HC11 GM. Se observa tres grandes nucleolos en el núcleo que contiene básicamente euromatina. 10.500 X

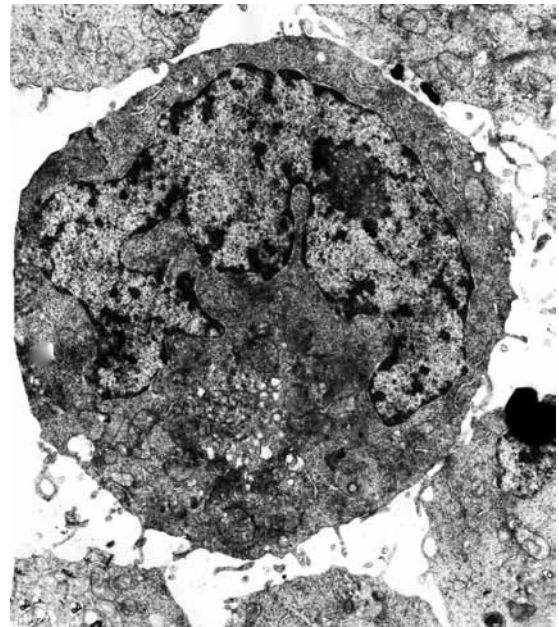


Figura 2. Micrografía electrónica perteneciente a célula de glándula mamaria diferenciada HC11 IM. Se observa un nucleolo en el sector medial derecho del núcleo. Es apreciable euromatina diseminada y heterocromatina pegada al envoltorio nuclear. 10.500 X

Tabla I

ÁREA NUCLEOLAR (μ^2) EVALUADA EN CINCO CÉLULAS DE GLÁNDULA MAMARIA PERTENECIENTE TANTO AL TIPO PROLIFERANTES (HC11 GM) COMO DIFERENCIADAS (HC11 IM) ELEGIDAS AL AZAR

NUCLEOSOS	CÉLULAS HC11 GM	CÉLULAS HC11 IM
1	10	4,2
2	12	4,5
3	16	5,0
4	18	6,7
5	24	8,9

DISCUSIÓN

La presencia de nucleolos en las células eucarióticas argumenta en el sentido que estas son poseedoras de las materias primas para la realización de biogénesis ribosomal, es decir, la construcción de nuevos ribosomas, organelos en los cuales se producirá la "lectura" del RNAm, generado como producto de la transcripción realizada a expensa

del molde de secuencias nucleotídicas del DNA. Por tanto, en términos genéricos es posible argumentar que: "grandes nucleolos o mas de uno, indica que aquel tipo celular tendrá probabilidad de formar nuevos ribosomas y por ello, la célula se especializará en efectuar síntesis proteica" (9).

Tabla II

EVALUACIÓN DE LA LONGITUD (μ) DE CINCO NUCLEOLOS PERTENECIENTES A CÉLULAS DE GLÁNDULA MAMARIA PROLIFERANTES (HC11 GM) Y DIFERENCIADAS (HC11 IM) ELEGIDAS AL AZAR

NUCLEOLOS	CÉLULAS HC11 GM	CÉLULAS HC11 IM
1	1,3	0,6
2	2,4	1,4
3	2,9	2,0
4	3,4	2,6
5	4,0	2,8

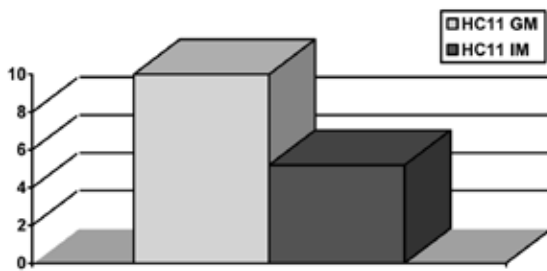


Figura 3. Evaluación de las fracciones volumétricas (%) de nucleolos pertenecientes a células de glándula mamarias proliferantes (HC11 GM) y diferenciadas (HC11 IM).

De acuerdo al dogma fundamental de la biología molecular descrito, y considerando que la célula diferenciada sintetiza y secreta activamente tanto β caseína como proteínas, para la matriz extracelular, podría pensarse "a priori" que esta célula debería presentar abultados o varios nucleolos.

Sin embargo, observando los resultados obtenidos, derivados de la cuantificación morfométrica de los valores pertenecientes a los nucleolos presentes en los tipos celulares HC11 GM y IM, se puede concluir que el tipo celular ya diferenciado presenta una notable disminución, tanto en las fracciones volumétricas y en las áreas, como en la longitud de estos organelos con respecto a los valores encontrados en la célula normal-proliferante.

En este contexto, en las células HC11 GM, la presencia de grandes nucleolos les imprimen características generadora de una elevada biogénesis ribosomal y se reafirma en el hecho que esta célula posee multitud de ribosomas libres encargados de sintetizar proteínas para el consumo interno representadas por aquellas que participarán en el transcurso de las diferentes etapas de las sucesivas mitosis estimuladas por el factor de crecimiento epidérmico. Concomitante con este hecho, ha sido ya demostrado que estas células presentan fracciones volumétricas de eucromatina en porcentajes muy elevados evidenciando, por ende, que la expresión génica para codificar ARNribosómicos y proteínas para la progresión del proceso mitótico de este tipo celular es también constante y elevada (10).

De igual manera, la notable disminución de la constitución nucleolar evaluada en células ya diferenciada, se interpreta como que la correspondiente biogénesis ribosomal genera ribosomas que serán mayoritariamente adheridos a las membranas del retículo endoplasmático rugoso (presente en volumen y porcentaje importante en HC11 IM), lugar en donde se sintetizarán, como ya fue expresado, específica y exclusivamente proteínas de exportación como β caseína y otras que constituirán parte de la matriz extra-celular (7,11).

En este sentido, podría argumentarse que en este tipo celular diferenciado, las estimulaciones hormonales lactogénicas pudiesen actuar como moléculas activadoras tanto en la expresión de los genes involucrados en codificar ARNribosómicos como en los de β caseína solamente en medida que la célula precisara su síntesis y posterior secreción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ball R, Friis R, Schoenenberger C, Doppler W, Groner B. Prolactin regulation of beta-casein gene expression and of a cytosolic 120 KD protein in a cloned mouse mammary epithelial cell line. *EMBO J* 1988;7:2089-95.
2. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *Biol Chem* 1990;265:7709-12.
3. Guyette W, Matusik R, Rosen J. Prolactin-mediated transcriptional and post-transcriptional control of casein gene expression. *Cell* 1979;17:1013-23.
4. Fawcett D. Tratado de Histología. Editorial Interamericana- Mc Graw-Hill, 1987. p1025.
5. Doppler W, Groner B, Ball R. Prolactin and glucocorticoid hormones synergistically induce expression of transfected rat beta-casein gene

- promoter constructs in a mammary epithelial cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:104-8.
6. Taverna D, Groner B, Hynes N. Epidermal growth factor receptor, platelet-derived growth factor receptor, and c-erbB-2 receptor activation all promote growth but have distinctive effects upon mouse mammary epithelial cell differentiation. *Cell Growth & Differentiation* 1991;2:145-54.
 7. Hynes N, Taverna D, Cella N, Chammas R. The effect of the extracellular matrix upon HC11 mammary epithelial cell differentiation. *Ciencia e Cultura* 1992;44:253-6.
 8. Paniagua R, Nistal M, Sesma P, Alvarez M, Fraile B, Anadon R, Sáez F. *Biología Celular* Editorial Interamericana- McGraw-Hill, 2007. p387.
 9. Lodish H, Berk A, Zipursky S, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Biología Celular y Molecular*. Editorial Médica Panamericana 2003. p622.
 10. Cornejo R. Las células mamarias en proceso de diferenciación disminuyen su volumen citoplasmático y nuclear. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70:156-9.
 11. Cornejo R. Morfometría de la diferenciación de células epiteliales mamarias en cultivo. *Rev Chil Anat* 1995;13:33-41.
-

Trabajos Originales

CONCENTRACIONES DE INTERLEUCINA-2 EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA A TÉRMINO Y PRETÉRMINO

Eduardo Reyna Villasmil, Jorly Mejía Montilla, Nadia Reyna Villasmil, Duly Torres Cepeda, Joel Santos Bolívar, Juan Perozo Romero.

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad "Dr. Nerio Beloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

RESUMEN

Antecedentes: Existen resultados contradictorios sobre las concentraciones de interleucina-2 (IL-2) en preeclámpticas y se desconoce si existen diferencias en las concentraciones al momento del diagnóstico. *Objetivo:* Comparar las concentraciones de IL-2 en pacientes preeclámpticas de término y de pretérmino. *Método:* Se seleccionaron 50 pacientes: 20 preeclámpticas de pretérmino (grupo A) y 30 de término (grupo B). Las muestras de sangre para la determinación de IL-2 se recolectaron antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico de preeclampsia. *Resultados:* No hubo diferencias significativas con relación a edad materna, índice de masa corporal, valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica al momento de la toma de la muestra. Las concentraciones de IL-2 fueron similares en el grupo de preeclámpticas pretérmino ($67,5 \pm 31,8$ pg/ml) y el grupo de preeclámpticas de término ($69,6 \pm 28,5$ pg/ml). No hubo correlación significativa entre las concentraciones de IL-2 con los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica. *Conclusiones:* Las pacientes preeclámpticas con embarazos pretérmino presentaron concentraciones similares de interleucina-2 al compararlo con preeclámpticas a término al momento del diagnóstico. Los hallazgos de la investigación sugerirían una falta de activación de los linfocitos T en preeclámpticas.

PALABRAS CLAVE: *Interleucina-2, preeclampsia, citokinas*

SUMMARY

Background: There are contradictory results about interleukin-2 (IL-2) concentrations in preeclamptic patients and is unknown if there are differences in concentrations at the time of diagnosis. *Objective:* To compare concentrations of IL-2 in term and preterm preeclamptic patients. *Method:* Fifty patients were selected. Twenty preterm preeclamptic patients (group A) and thirty term preeclamptic patients (group B) were selected. Blood samples for IL-2 were collected in all patients before labor and immediately after diagnosis of preeclampsia. *Results:* There were not significant differences related to a maternal age, body mass index and mean values of systolic and diastolic blood pressure at the moment of collecting samples. There were significant differences between groups in gestational age. There also was not significant difference in IL-2 concentrations in the study group (67.5 ± 31.8 pg/ml) and patients in control group (69.6 ± 28.5 pg/ml). There was not significant correlation between interleukin-2 and mean values of systolic and diastolic blood pressure. *Conclusion:* Preeclamptic patients with preterm pregnancies presented similar interleukin-2 concentrations when compared to term preeclamptic patients at the time of diagnosis. The finding of this research suggests a lack of activation of T-lymphocytes in preeclamptic patients.

KEY WORDS: *Interleukin 2, preclampsia, cytokines*

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un desorden multisistémico del embarazo con manifestaciones clínicas como hipertensión y proteinuria. Aunque la causa del desorden aún desconocida, los conceptos actuales sugieren una disfunción generalizada del endotelio vascular materno como hallazgo patogénico central (1).

La hipótesis de mala adaptación sugiere que la preeclampsia se debe a una inapropiada regulación de la respuesta materna inmune Th2, llevando a una desviación hacia la perjudicial inmunidad Th1 (2,3). El inicio de la disfunción endotelial en la preeclampsia es desconocido, pero se ha demostrado que las citocinas producen activación de los neutrófilos y de la adhesión celular al endotelio produciendo daño vascular (4).

Se conoce que las citocinas juegan un papel principal no solo en la señalización del sistema inmune, sino también en la ovulación, implantación, placentación y parto (5). Ciertas citocinas (como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, factor I estimulante de colonias interleucina 3 e interleucina 10) parecen ser favorables para el éxito del embarazo (6,7), mientras otras (como interleucina-2, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma) tiene efectos deletéreos (8,9).

La interleucina-2 llamada también factor de crecimiento de las células T, es una de las citocinas inmunorreguladoras más importantes. Sus fuentes principales son los linfocitos CD4 Th1, los CD8 y las células natural killer. Es una molécula con un peso de 15.400 D, codificada por un gen ubicado en el cromosoma 4. Puesto que tiene una semidesintegración muy rápida, sus funciones son principalmente locales, auto y paracrin. El receptor de membrana de la interleucina-2 no se expresa en las células T en reposo, pero alcanza sus valores pico al activarlas por dos o tres días, mientras que a los seis o diez disminuye considerablemente. Está formado por tres cadenas: alfa, beta y gamma que se relacionan en forma no covalente (10). Aunque se conoce que las citocinas, incluyendo, IL-6 e IL-10, están alteradas en la preeclampsia (11,12), existen resultados contradictorios sobre las concentraciones de interleucina-2 en las preeclámplicas y se desconoce si existen diferencias en las concentraciones dependientes del momento de aparición de la preeclampsia.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de interleucina-2 en pacientes con preeclampsia a término y pre-término.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo que analiza la concentración de interleucina-2 (IL-2), en un total de 50 pacientes preeclámplicas con diferentes edades gestacionales; 20 pacientes preeclámplicas de pre-término (grupo A) y 30 pacientes preeclámplicas de término (grupo B). Todas las pacientes eran primigestas. Se definió preeclampsia a la presencia de presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg, en dos tomas separadas por 6 o más horas, y proteinuria de 24 horas ≥ 300 mg, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo, en gestaciones ≥ 20 semanas.

Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente (antes de las 20 semanas), hábito tabáquico, enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus, embarazo múltiple y tratamiento con medicamentos que puedan alterar el metabolismo de la IL-2.

Las muestras de sangre (10 ml), obtenidas de la vena antecubital, se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico, y se las dejó coagular a temperatura ambiente. Posteriormente, a los 30 minutos de tomada la muestra, fueron centrifugadas a 4500 g por 10 minutos y almacenadas a -80° C. Se utilizó una prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzima para la medición cuantitativa de la IL-2 en cada muestra. Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio de las dos mediciones fue el resultado final. La sensibilidad del método fue de 4 pg/ml. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 9%.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para muestras no relacionadas para el análisis de los grupos y la comparación de las variables continuas. Los coeficientes de correlación entre la IL-2 y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la institución.

RESULTADOS

Las características generales de los dos grupos de pacientes se muestran en la Tabla I. No hubo diferencias significativas entre los grupos con relación a edad materna, índice de masa corporal y valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica al momento de la toma de la muestra.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS EN ESTUDIO

	Grupo A Preeclámpticas pretérmino (n = 20)	Grupo B Preeclámpticas término (n = 30)	valor p
Edad materna (años)	21,7 ± 2,4	22,8 ± 2,6	ns
Edad gestacional (semanas)	35,0 ± 0,7	38,3 ± 1,1	< 0,05
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,4 ± 1,5	27,9 ± 1,8	ns
Presión arterial sistólica (mmHg)	149,4 ± 11,3	148,1 ± 12,3	ns
Presión arterial diastólica (mmHg)	103,8 ± 8,6	102,7 ± 7,9	ns

ns: no significativo

No hubo diferencias estadísticamente significativa entre las pacientes en el grupo de preeclámpticas de pretérmino (grupo A: $67,5 \pm 31,8$ pg/ml) y las preeclámpticas de término (grupo B: $69,6 \pm 28,5$ pg/ml (Figura 1). Al realizar la correlación entre las concentraciones de IL-2 y los valores de presión arterial, no se observaron correlaciones significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r = 0,170$; $p > 0,05$), ni con los valores de presión arterial diastólica ($r = 0,076$; $p > 0,05$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de IL-2 en las pacientes con preeclampsia de término comparado con las pacientes con preeclampsia de pretérmino; de igual forma no encontramos correlación entre los niveles de IL-2 y valores de presión arterial.

Uno de los cambios importantes en la pree-

clampsia es la activación generalizada o la lesión de las células vasculares endoteliales maternas. Se han descrito cambios físicos y funcionales en el endotelio vascular como alteraciones de la permeabilidad y resistencia vascular (13,14), por lo que la enfermedad parece ser en forma primaria un desorden de las células endoteliales (15). Hasta la fecha no se conoce ningún otro trabajo que compare las concentraciones de IL-2 en preeclámpticas antes y durante el término del embarazo.

Dados los efectos dramáticos de las citocinas, se ha propuesto que el trofoblasto y las células endoteliales maternas son los blancos para la agresión inmune en la preeclampsia, ya que son las sustancias efectoras de esta agresión (15). Redman y cols (14) sugieren que los hallazgos clínicos de la preeclampsia son bien descritos por una respuesta inflamatoria materna excesiva, mientras que Massé y cols (15) sugieren que la acción de las citocinas es una de las hipótesis más atractivas de la disfunción inmune en este síndrome.

Las citocinas, incluyendo las interleucinas, representan un diverso grupo de moléculas que ejercen una amplia acción, son diferentes células en el sistema inmune, hematopoyético, endocrino, cardiovascular y nervioso central. Pueden ser producidas por casi cualquier célula nucleada, y generalmente están asociadas con inflamación, activación del sistema inmune, diferenciación y muerte celular (16). Las citocinas han sido clasificadas por ser proinflamatorias (IL-1, factor de necrosis tumoral alfa, e IL-6) o antiinflamatorias (IL-10 y factor de crecimiento y transformación beta) dependiendo del balance final de sus efectos sobre el sistema inmune. La expresión tanto de las citocinas proinflamatorias como antiinflamatorias induce ciertas patologías que pueden ser observadas en las preeclámpticas

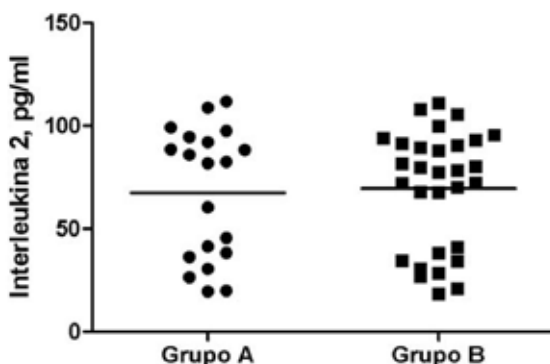


Figura 1. Concentraciones de interleucina 2, grupos A y B.

(por ejemplo, isquemia, hemorragia y convulsiones) (17).

La literatura médica que estudia la relación de IL-2 y preeclampsia es escasa. Eneroth y cols (18) consiguieron desde el primer trimestre, mayores concentraciones séricas del receptor de IL-2 en la preeclampsia que en las gestantes sin complicaciones. Este hallazgo significativo apoya la hipótesis sobre factores inmunológicos en esta patología de la gestación, puesto que los niveles del receptor de IL-2, también han sido encontrados en cantidades elevadas, durante episodios de rechazo de trasplantes (19-21). Hamai y cols (22), reportaron valores séricos significativamente elevados de IL-2 y factor de necrosis tumoral alfa durante el primer trimestre, en mujeres que tuvieron preeclampsia después de 28 semanas de gestación. Estos mismos autores afirman que la expresión de IL-2 en los tejidos deciduales, pudiera reducir las sustancias angiogénicas procedentes del trofoblasto.

La IL-2 se detecta en células estromales endometriales decidualizadas y linfocitos en la decidua de preeclámpticas, pero no en la decidua de mujeres sanas (23). El posible papel de la IL-2 en la fisiopatología de la preeclampsia es sugerido por los hallazgos de disminución de la angiogénesis en la placenta de las preeclámpticas inducido por las células natural killer activadas por linfocitos (24). En las células activadas, la porción extracelular de la cadena alfa se desprende a la circulación, convirtiéndose en el receptor soluble. La IL-2, junto al interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa, es considerada una sustancia nociva para el embarazo, y su administración puede provocar el aborto (25-27). En estudios experimentales, se ha encontrado que la IL-2 esta relacionada con la presencia de convulsiones (28).

Los hallazgos de la investigación sugieren que existe una respuesta inflamatoria universal y marcada en la preeclampsia, aunque la respuesta misma no puede ser explicada por las faltas de signos de la alteración del balance Th1 / Th2. Los hallazgos de la presente investigación sugerirían una falta de activación de los linfocitos T en las preeclámpticas. Estos hallazgos, junto con otras investigaciones previas, reflejarían la verdadera condición in vivo, pero también puede explicar la conocida acción paracrina de las citocinas de las células T, ya que las citocinas secretadas se unen rápidamente a los receptores de las células vecinas (29).

CONCLUSIÓN

Las pacientes preeclámpticas con embarazos pretérmino presentaron concentraciones similares

de interleucina-2 al compararlo con preeclámpticas a término. Los hallazgos de la presente investigación sugerirían una falta de activación de los linfocitos T en preeclámpticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olusi S, Diejomaoh M, Omu A, Abdulaziz A, Prabha K, George S. Interleukins in preeclampsia. *Ann Saudi Med* 2000;20:4-7.
2. Challis J, Lockwood C, Myatt L, Norman J, Strauss J, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009;16:206-15.
3. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003;59:161-73.
4. Nadar S, Al Yemini E, Blann A, Lip G. Thrombomodulin, von Willebrand factor and E-selectin as plasma markers of endothelial damage/dysfunction and activation in pregnancy induced hypertension. *Thromb Res* 2004;113:123-8.
5. Bowen J, Chamley L, Mitchell M, Keelan J. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta* 2002;23:239-56.
6. Dealtry G, O'Farrell M, Fernandez N. The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:107-19.
7. Chaouat G, Assal Meliani A, Martal J, Raghupathy R, Elliott J, Mosmann T, *et al.* IL-10 prevents naturally occurring fetal loss in the CBA x DBA/2 mating combination, and local defect in IL-10 production in this abortion-prone combination is corrected by in vivo injection of IFN-tau. *J Immunol* 1995;154:4261-8.
8. Miranda S, Malán Borel I, Margni R. Altered modulation of the in vitro antibody synthesis by placental factors from the CBA/J x DBA/2 abortion-prone mating combination. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:341-9.
9. Robertson S, Sjöblom C, Jasper M, Norman R, Seemark R. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes glucose transport and blastomere viability in murine preimplantation embryos. *Biol Reprod* 2001;64:1206-15.
10. Holthe M, Staff A, Berge L, Lyberg T. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1128-34.
11. Hennessy A, Painter D, Orange S, Horvath J. Placental tissue interleukin-10 receptor distribution in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2003;49:377-81.
12. Al-Othman S, Omu A, Diejomaoh F, Al-Yatama M, Al-Qattan F. Differential levels of interleukin 6 in maternal and cord sera and placenta in women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52:60-5.
13. Sanguanserm Sri D, Pongcharoen S. Pregnancy immunology: decidual immune cells. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008;26:171-81.
14. Redman C, Sargent I. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response-a review. *Placenta* 2003;24 Suppl A:S21-7.
15. Massé J, Giguère Y, Kharfi A, Girouard J, Forest J. Pathophysiology and maternal biologic markers of preeclampsia. *Endocrine* 2002;19:113-25.

16. Ozaki K, Leonard W. Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy. *J Biol Chem* 2002;277:29355-8.
 17. Buttram S, Wisniewski S, Jackson E, Adelson P, Feldman K, Bayir H, et al. Multiplex assessment of cytokine and chemokine levels in cerebrospinal fluid following severe pediatric traumatic brain injury: effects of moderate hypothermia. *J Neurotrauma* 2007;24:1707-17.
 18. Eneroth E, Remberger M, Vahlne A, Ringden O. Increased serum concentrations of interleukin-2 receptor in the first trimester in women who later developed severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:591-3.
 19. Mehta R, Shah G, Adler W, Kittur D. Soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) levels in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2004;18:67-71.
 20. Gorin N, Piantadosi S, Stull M, Bonte H, Wingard J, Civin C. Increased risk of lethal graft-versus-host disease-like syndrome after transplantation into NOD/SCID mice of human mobilized peripheral blood stem cells, as compared to bone marrow or cord blood. *J Hematother Stem Cell Res* 2002;11:277-92.
 21. Shaiegan M, Irvani M, Babaee G, Ghavamzadeh A. Effect of IL-18 and sIL2R on aGVHD occurrence after hematopoietic stem cell transplantation in some Iranian patients. *Transpl Immunol* 2006;15:223-7.
 22. Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, Nishina H, Kozuma S, Mikami Y, et al. Evidence for an elevation in serum interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha levels before the clinical manifestations of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;38:89-93.
 23. Hara N, Fujii T, Okai T, Taketani Y. Histochemical demonstration of interleukin-2 in decidua cells of patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1995;34:44-51.
 24. Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, Kozuma S, Okai T, Taketani Y. Pathogenetic implication of interleukin-2 expressed in preeclamptic decidual tissues: a possible mechanism of deranged vasculature of the placenta associated with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;38:83-8.
 25. Tezabwala B, Johnson P, Rees R. Inhibition of pregnancy viability in mice following IL-2 administration. *Immunology* 1989;67:115-9.
 26. Bates M, Quenby S, Takakuwa K, Johnson P, Vince G. Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss? *Hum Reprod* 2002;17:2439-44.
 27. Romero T, Ruiz A, Molina R, González E, Taborda J, Estévez J. Concentraciones séricas de interleucina-2 en el embarazo normal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59:3-6.
 28. Jonsson Y, Rubè M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol* 2006;70:83-91.
 29. De Sarro G, Rotiroti D, Audino M, Gratteri S, Nisticó G. Effects of interleukin-2 on various models of experimental epilepsy in DBA/2 mice. *Neuroimmunomodulation* 1994;1:361-9.
-

Trabajos Originales

DETERMINACIÓN DEL SEXO FETAL EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN: ESTUDIO PROSPECTIVO

Begoña Adiego Burgos ¹, Pilar Martínez Ten ¹, Javier Pérez Pedregosa ¹, Alicia Crespo Rivera ¹, Belén Santacruz Martín ¹, Tamara Illescas Molina ¹, Esther Barrón Azurmendi ¹.

¹ Delta Ecografía, Madrid, España.

RESUMEN

Objetivos: Valorar la precisión de la determinación ecográfica del sexo fetal entre las 11 y las 14 semanas en una cohorte no seleccionada de gestantes. **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo transversal en una serie consecutiva de 636 gestaciones entre las 11 y 14 semanas, en gestantes que acudieron para el estudio ecográfico rutinario de primer trimestre. Se examinó la región genital del feto en un plano mediosagital, visualizando el "signo sagital" y la dirección en la que apunta el tubérculo genital (craneal en los varones, caudal en las mujeres) ambos indicadores del sexo fetal. La confirmación clínica del sexo fetal se obtuvo después del parto por confirmación telefónica, o por el cariotipo en casos con amniocentesis por indicaciones convencionales. **Resultados:** Se consiguió asignar el sexo fetal correctamente en el 86,3% de los fetos. La precisión de la asignación ecográfica del sexo fetal fue mayor en varones que en mujeres (el 90,6% de los varones fueron asignados correctamente vs el 83,1% de las mujeres, $p < 0,05$), y se incrementó con la edad gestacional desde un 72% entre las 11 y 11+6 semanas, un 92% entre las 12 y las 12+6 semanas, hasta un 95% entre las 13 y las 13+6 semanas. **Conclusión:** La determinación ecográfica del sexo fetal tiene una elevada tasa de precisión a partir de las 13 semanas, lo que sugiere que las pruebas invasivas para la exclusión de enfermedades ligadas al X podrían obviarse cuando se identifica un feto varón a esta edad gestacional. Sin embargo, en fetos identificados como mujeres esta decisión deberá posponerse hasta una edad gestacional más avanzada.

PALABRAS CLAVE: *Sexo fetal, ultrasonido, diagnóstico prenatal, ecografía del primer trimestre*

SUMMARY

Objective: To assess the accuracy of fetal gender determination by ultrasound at 11-14 weeks of gestation in a large cohort of unselected population. **Methods:** A prospective cross-sectional study was performed in 636 consecutive pregnancies at 11-14 weeks of gestation, attending for first trimester ultrasound screening. The genital region was examined in the mid-sagittal plane to detect the sagittal sign and the direction in which the genital tubercle pointed (cranial for males, caudal for females) both as markers of fetal gender. The clinical confirmation of fetal gender was obtained from telephonic interviews after delivery or from karyotype in cases scheduled to amniocentesis for conventional indications. **Results:** Fetal gender was correctly determined by ultrasound in 86.3% of the fetuses. The accuracy of sex assignment was higher in male fetuses than in female fetuses (90.6% of the males fetuses vs 83.1% of the females were correctly assigned, $p < 0.05$) and increased with gestational age from 72% at 11-11+6 week's to 92% at 12-12+6 week's, and 95% at 13-13+6 week's gestation ($p < 0.01$). **Conclusion:** Prenatal gender assignment by ultrasound has a high accuracy rate at 13 to 13+6 weeks. These results suggest that invasive testing can probably be performed in fetuses identified as males at this gestational age. However in fetuses identified as females, the decision regarding invasive testing should be postponed until a higher gestational age is achieved.

KEY WORDS: *Fetal gender, prenatal diagnosis, ultrasound, first trimester ultrasound*

INTRODUCCIÓN

La determinación ecográfica del sexo fetal en el segundo trimestre se fundamenta básicamente en la demostración del pene y escroto en el feto varón y de los labios mayores y menores en el feto mujer. Sin embargo, en edades gestacionales más precoces estos signos no son útiles ya que no existe diferencia significativa en el tamaño del pene o del clítoris antes de la semana 14.

Los avances en la tecnología ultrasonográfica en los últimos años han llevado a sugerir la posibilidad de la determinación del sexo fetal durante el primer trimestre basándose en la dirección en la que apunta el tubérculo genital (1), (craneal en los varones, caudal en las mujeres) o en la identificación del "signo sagital" que determina la presencia de un escotadura caudal en las mujeres o craneal en los varones, cuando se estudia el plano medio-sagital (2).

La identificación precoz del sexo fetal por ecografía puede ayudar a prevenir procedimientos invasivos innecesarios en pacientes en riesgo de enfermedades ligadas al cromosoma X, tales como hemofilia o distrofia muscular de Duchene, ya que el diagnóstico invasivo solo sería necesario en embarazos portadores de fetos varones.

Hasta la fecha existen escasos trabajos publicados que valoren la precisión de la determinación ecográfica del sexo fetal durante el primer trimestre (3-11). El propósito de este trabajo es valorar la precisión de la determinación ecográfica del sexo fetal entre las 11-13+6 semanas de gestación en una serie prospectiva y grande de pacientes, así como determinar las variables ecográficas relacionadas con esta precisión.

PACIENTES Y MÉTODO

La determinación del sexo fetal se realizó de forma prospectiva en una serie consecutiva de 636 gestaciones viables, únicas o múltiples, entre las 11 y 14 semanas, que acudieron para la realización de una ecografía rutinaria de primer trimestre entre enero y julio de 2008. Las exploraciones fueron realizadas por 6 ecografistas diferentes con una máquina Voluson 730 Expert (GE Medical Systems, Kretztechnik, Zipf, Austria) o Accuvix XQ (Medison, Seoul, South Korea). La elección de la vía abdominal o vaginal dependió de la preferencia de cada explorador (82,4% transabdominal, 17,6% transvaginal) de cara a obtener la mejor imagen del feto. El tiempo total de exploración no superó los 20 minutos.

La región genital fetal se exploró en un plano mediosagital con el feto en posición neutral (ni flexionada ni extendida) con el fin de determinar la dirección del tubérculo genital (1) (craneal para varones y caudal para mujeres). El "signo sagital" fue valorado de acuerdo con lo descrito por Emerson y cols (2), siguiendo el contorno de la nalga de dorsal a ventral para descubrir una protrusión focal que representa el pene o el clítoris. Un ángulo o escotadura caudal entre el eje de la superficie ventral y el eje del tubérculo indica genitales femeninos, mientras que un ángulo o escotadura craneal indica genitales masculinos (Figuras 1,2 y 3).



Figura 1. Feto femenino con ángulo convergente del clítoris y presencia de notch caudal.



Figura 2. Feto masculino con ángulo del pene y presencia de notch craneal.



Figura 3. Fetos masculinos y femeninos en diferentes rangos de CRL.

El resultado de los embarazos y la confirmación clínica del sexo fetal al nacimiento se obtuvieron a partir de entrevista telefónica después del parto o a partir del cariotipo en casos programados para amniocentesis por indicaciones convencionales. La tasa de precisión para la determinación del sexo fetal se calculó como la proporción de sexos correctamente identificados respecto al número total de casos en los que se realizó la determinación. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS 12.0 para Windows. Se utilizó el método de la Chi cuadrado para comparar proporciones y un valor $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La valoración del sexo fetal se intentó en 636 gestaciones, 11 de las cuales eran gemelares, con un total de 647 fetos estudiados. En 40 casos (6,2%) no se logró una asignación de género debido a posición fetal desfavorable, obesidad materna o a la visualización de un ángulo intermedio del tubérculo genital. En los restantes 607 fetos, la confirmación del sexo fetal fue posible en 598 casos (98,5%). La edad gestacional media fue de 12+4 semanas y el CRL medio fue de $61,2 \pm 9,5$ mm.

El sexo fetal fue correctamente asignado por ecografía en el 86,3% de los fetos (516/598). La precisión fue mayor en fetos diagnosticados como varones que en los diagnosticados como mujeres (90,6% de los varones vs 83,1% de las mujeres fueron correctamente asignados, $p < 0,05$) y se incrementó con la edad gestacional, desde un 64,4% para un CRL entre 45-49 mm, hasta un 100% para un CRL entre 80-84 mm ($p < 0,05$) (Tablas I y II). La

precisión entre 11-11+6 semanas fue del 71,9% y se incrementó al 92% entre 12-12+6 semanas y al 95% entre 13-13+6 semanas ($p < 0,01$) (Tabla III).

Tabla I
PRECISIÓN DE LA DETERMINACIÓN DEL SEXO FETAL SEGÚN LA ASIGNACIÓN INICIAL

Asignación ecográfica	Sexo al nacimiento	Precisión
Mujer 344 (57,5%)	Mujer: 286 Varón: 58	286/344: 83,1%
Varón 254 (42,5%)	Mujer: 24 Varón: 230	230/254: 90,6%
Total		516/598: 86,3%

Tabla II
PRECISIÓN DE LA DETERMINACIÓN DEL SEXO FETAL EN FUNCIÓN DEL CRL

CRL (mm)	Precisión n (%)
45-49	38/59 (64,4)
50-54	79/106 (74,5)
55-59	94/109 (86,2)
60-64	116/122 (95,1)
65-69	80/89 (89,9)
70-74	53/56 (94,6)
75-79	20/21 (95,2)
80-84	36/36 (100)

Tabla III

PRECISIÓN DE LA DETERMINACIÓN DEL SEXO FETAL EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL

Edad gestacional (semanas)	CRL (mm)	Precisión global (%)	Precisión para mujeres n (%)	Precisión para varones n (%)
11 a 11+6	45-55	138/192 (71,9)	84/122 (68,9)	54/70 (77)
12 a 12+6	56-67	242/263 (92)	133/148 (89,9)	109/115 (94,8)
13 a 13+6	68-84	136/143 (95,1)	69/74 (93,2)	67/69 (97,1)

Al comparar el comportamiento del abordaje vaginal o abdominal para la determinación del sexo fetal se encontró que la vía abdominal alcanzó una mayor precisión con un 88,4% de diagnósticos correctos frente a un 76,2% de la vía vaginal ($p < 0,01$).

DISCUSIÓN

En los últimos años se ha propuesto la determinación del sexo fetal durante el primer trimestre. En 1990 Bronshtein y cols (1), describieron que los principales hitos para el diagnóstico de sexo masculino eran el signo de la "cúpula" que representa el escroto y el falo dirigido en sentido craneal (pene), mientras que en el sexo femenino aparecen 2 o 4 líneas paralelas representando los labios y el falo dirigido en sentido caudal (clítoris).

Emerson y cols (2), describieron el "*signo sagital*" como un marcador ecográfico para la predicción del sexo fetal a partir de la 14^a semana de gestación. En un plano mediosagital, la presencia de una muesca angular en el borde craneal del falo se interpreta como sexo masculino, mientras que en las mujeres esta muesca aparece en el borde caudal del clítoris. Utilizando este signo Mazza y cols (8), alcanzaron una precisión global del 94% en el primer trimestre y del 100% a partir de un DBP de 23 mm. Además estudiaron gestaciones conseguidas por FIV e informaron de una precisión absoluta en la identificación del sexo fetal a partir de los 69 días postfertilización correspondientes a 11+6 semanas (12).

Como una alternativa al "*signo sagital*", Efrat y cols (10), han propuesto la medición del ángulo del tubérculo genital respecto a una línea horizontal trazada sobre la zona lumbosacra. El feto se asigna como sexo masculino cuando el ángulo es superior a 30°, mujer si es inferior a 10° e indeterminado en los casos con un ángulo intermedio. Utilizando este método refieren una precisión global del 98,6% que alcanza el 100% a partir de la 13^a semana de gestación.

Whitlow y cols (6) y Hsiao y cols (11), utilizan un método que combina el estudio del plano sagital y transversal de los genitales y refieren una precisión del 85% y 91,8% respectivamente. Pedreira (7) también sugiere el estudio del plano transversal en el que asigna como sexo masculino cuando aparece un tercer punto ecogénico, además de los dos puntos o líneas ecogénicas que se observan en ambos sexos.

El advenimiento de la ecografía 3D ha permitido utilizar esta técnica para la evaluación del sexo fetal. Empleando esta tecnología Lev-Toaff y cols (13), informaron de una precisión del 100% entre las 11 y las 14 semanas, aunque la limitación de su estudio radica en que sólo 12 fetos en su serie estaban comprendidos en esta edad gestacional. Michailidis y cols (14) refieren una precisión del 85% utilizando la tecnología 3D.

Según los resultados de nuestra serie podemos afirmar que la ecografía tiene una precisión moderada a baja (72%) para la determinación del sexo fetal por debajo de un CRL de 55 mm y concuerdan con los resultados de otras publicaciones (3,6,7,11) que refieren una proporción de asignación correcta entre el 72% y el 78% a las 11 semanas de gestación. Sin embargo para CRLs superiores a 56 mm (12 semanas), encontramos una tasa de precisión global del 93,1%, que alcanzó un 100% para un CRL entre 80 y 84 mm. Whitlow y cols (6), refieren que el sexo fue correctamente asignado en el 86%, 87% y 92% de los casos a las 12, 13 y 14 semanas. Efrat y cols (10), alcanzaron niveles mayores de precisión, con un 99,6% de varones y 97,4% de mujeres correctamente diagnosticados entre las 12 y las 14 semanas. Hsiao y cols (11), informan de tasas de acierto del 92,6% y 98,9% a las 12 y 13 semanas respectivamente. Mazza y cols (8), proponen que a partir de un DBP de 22 mm la precisión es del 99-100%.

En nuestra opinión la ecografía 3D no añade precisión al diagnóstico del sexo fetal, pero las imágenes reconstruidas en superficie nos pueden

ayudar a observar pequeños detalles del desarrollo de los genitales. Así hemos podido observar como el tubérculo genital acaba en punta en las mujeres y es algo más rectangular en los varones (Figuras 4 y 5).

Existen varios factores que pueden afectar a la correcta identificación del sexo fetal. En primer lugar, la motivación y habilidad relativa del operador, incluso para ecografistas altamente entrenados en ecografía del primer trimestre, es necesaria una



Figura 4. Reconstrucción en superficie de feto masculino con un CRL de 61mm con tubérculo genital cuadrangular.



Figura 5. Reconstrucción en superficie de feto femenino con un CRL de 60 mm con tubérculo genital apuntado.

curva de aprendizaje para el estudio del sexo fetal. En segundo lugar, la resolución del transductor empleado. Aunque la resolución de la ecografía vaginal es superior a la abdominal, en nuestro estudio esto no supuso una ventaja ya que la precisión del abordaje abdominal fue mayor. Este hecho puede explicarse porque la obtención de un plano medio-sagital perfecto es más fácil con la vía abdominal que con la vaginal, una de cuyas desventajas reconocidas es su limitada maniobrabilidad. Además, el hecho de que el abordaje vaginal fuera utilizado en los casos más desfavorables (obesidad materna, útero en retroflexión, edades gestacionales más precoces) puede contribuir a explicar la menor precisión de esta vía. En tercer lugar, el cambio en el ángulo del tubérculo genital durante la exploración. Se ha sugerido que la dirección en la que apunta el falo masculino es vertical debido a la congestión permanente de los cuerpos cavernosos del pene que produciría una erección mantenida. Sin embargo, este fenómeno puede ser intermitente y común a ambos sexos en el primer trimestre (15). La maduración progresiva del mecanismo responsable de la erección del pene en el varón, junto con el desarrollo del escroto, que al final del primer trimestre obliga al pene a adoptar una dirección vertical, harían que este fenómeno del cambio de ángulo sea menos probable a partir de las 13-14 semanas y que en consecuencia, el diagnóstico del sexo sea más preciso.

La utilidad clínica de la determinación no invasiva del sexo fetal radica en poder evitar el diagnóstico invasivo en gestaciones de riesgo para patologías ligadas al cromosoma X, ya que la identificación de un feto varón indica hemicigosidad para el X y por lo tanto la determinación del cariotipo sólo sería necesaria en estos casos. Además en embarazos con riesgo de hiperplasia suprarrenal congénita, la identificación temprana de un feto varón puede ser ventajosa ya que permitiría la interrupción precoz del tratamiento con dexametasona.

Hoy en día existen dos métodos alternativos para la determinación no invasiva del sexo fetal en el primer trimestre: la ecografía de alta resolución entre las 11-14 semanas y el aislamiento de DNA fetal (free fetal DNA) en plasma materno.

En la actualidad ya existen múltiples trabajos que informan de la precisión de la ecografía en el primer trimestre para el diagnóstico del sexo fetal (Tabla IV). La mayoría informan de una precisión absoluta sólo a partir de semana 13 y en general las tasas de acierto son mayores cuando la asignación es en sentido femenino (6,7,10,11), lo que significa que es más probable que los fetos varones sean incorrectamente diagnosticados (58/288:

20,1% en nuestra serie) y en consecuencia el diagnóstico invasivo erróneamente evitado.

La demostración de que existen niveles significativos de DNA fetal en plasma materno desde edades gestacionales tempranas junto con el rápido desarrollo en la sensibilidad de las técnicas PCR ha permitido la determinación del sexo fetal tan temprano como la 6ª semana de gestación. Existe ya abundante literatura a este respecto y la mayoría acuerda en referir sensibilidades por encima del 90%, muchas cercanas al 100% (16). Esta elevada precisión aparentemente mayor que la de la ecografía convierte a esta técnica en un método más fiable para la determinación precoz del sexo fetal.

También se ha valorado el uso combinado del análisis de DNA fetal junto con la ecografía. Costa y cols (17), presentan una serie de 131 embarazos de riesgo para enfermedad ligada al cromosoma X valorados mediante análisis de DNA fetal y ecografía en el segundo trimestre demostrando una sensibilidad y especificidad del 100%. Por el contrario

Mazza y cols (18), valoraron 18 casos mediante estudio de DNA fetal entre las 7 y 12 semanas y ecografía a las 12 semanas; mientras que la ecografía alcanzó una precisión del 100%, la sensibilidad del estudio del DNA fetal solo llegó al 50%. Hyett y cols (9), evaluaron 30 embarazos con DNA fetal entre las 7 y 12 semanas seguidos de ecografía a las 12-14 semanas; el sexo fetal fue diagnosticado con una precisión absoluta a las 10 semanas y posteriormente confirmado por ecografía, pero lo que es más importante, un 46% de las mujeres decidieron no realizarse un test invasivo en base a estos resultados.

Puede concluirse que ambas técnicas no invasivas ofrecen un método fiable de determinación del sexo fetal. Las ventajas del análisis molecular radican en su precocidad y en que es más fiable en aquellas circunstancias que se asocian a desarrollo ambiguo de genitales externos, sin embargo, el diagnóstico de sexo femenino es un diagnóstico de exclusión. La ecografía tiene la desventaja

Tabla IV
PRECISIÓN DE LA ECOGRAFÍA EN EL PRIMER TRIMESTRE PARA LA ASIGNACIÓN DEL SEXO FETAL

Autor	n	Gestación (semanas)	Técnica	Precisión (cuando intentado)			EG para precisión del 100%	Sexo no asignado (%)
				Varón (%)	Mujer (%)	Global (%)		
Efrat et al (1999) (3)	157	11-13+6	TA	86,7	98,7	92,4	13-13+6	8,7
Benoit (1999) (4)	578	12-13+6	TV	98,4	100	98,9	13-13+6	37,7
Mazza et al (1999) (5)	312	BPD: 18-29	TA y/o TV	91,5	95,9	93,6	13+2	12,5
Whitlow et al (1999) (6)	447	11-14	TA o TV	87,8	84,1	85	NC	15
Pedreira (2000) (7)	106	11-14	TA	NR	NR	82,1	NC	NR
Mazza et al (2004) (8)	2182	BPD: 18-29	TA y/o TV	88,5	99,1	94,1	13+4	9
Hyett et al (2005) (9)	32	10+5-13+2	TA	100	100	100	NR	9,4
Efrat et al (2006) (10)	613	12-13+6	TA	99,6	97,4	98,6	13-13+6	7
Hsiao et al (2008) (11)	441	11-13+6	TA	92,5	91,2	91,8	NC	11

BPD: diámetro biparietal. NR: no informado. NC: no conseguida. TA: transabdominal. TV: transvaginal.

de no ser aplicable con fiabilidad hasta la semana 12-13, pero sin embargo, puede aplicarse por igual al diagnóstico de ambos sexos y combinarse para confirmar el diagnóstico molecular de sexo femenino. Tanto genetistas como otros profesionales de la salud que tratan con mujeres con estas patologías, deberían conocer que existen en la actualidad estas opciones de diagnóstico no invasivo del sexo fetal.

Además de la utilidad clínica en casos de enfermedades hereditarias, otra cuestión es la que se refiere al aspecto sociocultural que supone la satisfacción de la curiosidad de los progenitores acerca del sexo de su futuro hijo. En nuestra experiencia la mayoría de los padres desean conocer este dato lo antes posible a pesar de las limitaciones e imprecisión del método. No hay que olvidar que la identificación precoz del sexo fetal puede tener implicaciones de largo alcance en países en desarrollo, donde puede favorecer el aborto selectivo de fetos femeninos con los consiguientes desequilibrios demográficos (19).

CONCLUSIÓN

A pesar de la elevada proporción de fetos correctamente diagnosticados, la decisión de evitar una prueba invasiva no debe tomarse en fetos con un CRL inferior a 80 mm. El sexo fetal debería ser reconfirmado con posterioridad, preferiblemente en la semana 20. Además, siempre deberá tenerse en cuenta la rara posibilidad de una discordancia entre el sexo fenotípico y genotípico. Se necesitan estudios más amplios, que confirmen las tasas de precisión de la ecografía en el primer trimestre, antes de introducir este método en la práctica clínica rutinaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Bronshtein M, Rotten S, Yoffe N, Blumenfeld Z, Brandes JM. Early determination of fetal sex using transvaginal ultrasonography: technique and pitfalls. *J Clin Ultrasound* 1990;18:302-6.
- Emerson DS, Felker RE, Brown DL. The sagittal sign. An early second trimester sonographic indicator of fetal gender. *J Ultrasound Med* 1989;8:293-7.
- Efrat Z, Akinfenwa OO, Nicolaides KH. First trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:305-7.
- Benoit B. Early fetal gender determination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:299-300.
- Mazza V, Contu G, Falcinelli C, Battafarano S, Cagnacci A, Vito G, Forabosco A, Volpe A. Biometrical threshold of biparietal diameter for certain fetal sex assignment by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:308-11.
- Whitlow BJ, Lazanakis MS, Economides DL. The sonographic identification of fetal gender from 11 to 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*;13:301-4.
- Pedreira DAL. In search for the "third point". *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:262-3.
- Mazza V, Di Monte I, Pati M, Contu G, Ottolenghi C, Forabosco A, Volpe A. Sonographic biometrical range of external genitalia differentiation in the first trimester of pregnancy: analysis of 2593 cases. *Prenat Diagn* 2004;24:677-84.
- Hyett JA, Gardener G, Stojkovic-Mikie T, Finning KM, Martin PG, Rodeck CH, Chitty LS. Reduction in diagnostic and therapeutic interventions by non-invasive determination of fetal sex in early pregnancy. *Prenat Diagn* 2005;25:1111-6.
- Efrat Z, Perri T, Ramati E, Tugendreich D, Meizner I. Fetal gender assignment by first trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:619-21.
- Hsiao CH, Wang HC, Hsieh CF, Hsu JJ. Fetal gender screening by ultrasound at 11 to 13+6 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:8-13.
- Mazza V, Falcinelli C, Paganelli S, Contu G, Mantuano SM, Battafarano SD, Forabosco A, Volpe AI. Sonographic early fetal gender assignment: a longitudinal study in pregnancies after in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:513-6.
- Lev-Toaff AS, Ozhan S, Pretorius D, Bega G, Kurtz AB, Kuhlman K. Three-dimensional multiplanar ultrasound for fetal gender assignment: value of the mid-sagittal plane. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:345-50.
- Michalidis GD, Papageorgiou P, Morris RW, Economides DL. The use of three-dimensional ultrasound for fetal gender determination in the first trimester. *Br J Radiol* 2003;76:448-451.
- Pedreira DAL, Yamasaki A, Czeresnia CE. Fetal phallus "erection" interfering with the sonographic determination of fetal gender in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:402-4.
- Avent ND, Chitty LS. Non-invasive diagnosis of fetal sex: utilisation of free fetal DNA in maternal plasma and ultrasound. *Prenat Diagn* 2006;26:598-603.
- Costa JM, Benachi A, Gautier E. New strategy for prenatal diagnosis of X-linked disorders. *N Engl J Med* 2002;346:1502.
- Mazza V, Falcinelli C, Percesepe A, Paganelli S, Volpe A, Forabosco A. Non-invasive first trimester fetal gender assessment in pregnancies at risk for X-linked recessive diseases. *Prenat Diagn* 2002;22:919-24.
- Plaker T. Sex selection in China sees 117 boys born for every 100 girls. *BMJ* 2002;324:1253.

Trabajos Originales

ESPECTRO FENOTÍPICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Rodrigo Carvajal G. ¹, Cristian Herrera G. ², Arnaldo Porcile J. ².

¹ Programa de Obstetricia y Ginecología, Campus Oriente, Universidad de Chile, Hospital Luis Tisné B., CRS Cordillera Oriente. ² Departamento de Obstetricia y Ginecología, Campus Oriente. Universidad de Chile.

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en la mujer de edad reproductiva, de etiología incierta y presentación clínica heterogénea. Su diagnóstico y definición es aún controversial. La introducción de los criterios del Consenso de Rotterdam generó nuevos fenotipos al incorporar la ecografía transvaginal como elemento diagnóstico, aumentando aún más la heterogeneidad del síndrome. **Objetivo:** Determinar en una cohorte consecutiva de 102 pacientes con diagnóstico de SOP, su frecuencia, las características clínicas, hormonales y metabólicas, de los cuatro fenotipos posibles según Rotterdam. **Resultados:** Fenotipo A 62%, Fenotipo B 21%, Fenotipo C 9% y Fenotipo D 8%. El síndrome metabólico se presentó en 29% de las pacientes, siendo mayor en los fenotipos A (30%) y B (43%) que en los fenotipos C (11%) y D (13%). El 82% presentaba sobrepeso, siendo significativamente mayor en los fenotipos A (88%) y B (90%). Hubo diferencias significativas al comparar las variables puntaje de hirsutismo, SHBG, testosterona total, IAL, volumen ovárico, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y glicemia en ayuno. No existieron diferencias significativas entre los grupos al comparar las variables edad, IMC, DHEA-SO₄ y triglicéridos. **Conclusión:** El consenso de Rotterdam agruparía a diferentes fenotipos en un mismo síndrome, que podrían representar distintos grados de severidad de una misma enfermedad. Se desconoce si estos fenotipos poseen los mismos riesgos a largo plazo y sería apresurado tratarlos como una misma entidad.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome ovario poliquístico, síndrome metabólico, hirsutismo, hiperandrogenismo, obesidad, riesgo cardiovascular*

SUMMARY

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a very common endocrine disease in women of reproductive age, of uncertain etiology and heterogeneous clinical presentation. The introduction of the Rotterdams Consensus criteria generated new phenotypes by incorporating transvaginal ultrasound, thus increasing the heterogeneity of PCOS. **Objectives:** To determine in a cohort of 102 patients with the diagnosis of PCOS the prevalence, clinical, hormonal and metabolic profile according to Rotterdam. **Results:** It was determined the Phenotype A 62% Phenotype B 21%, Phenotype C 9% and Phenotype D 8% of the patients. The metabolic syndrome was present in 29% of the PCOS patients, being it more frequent in the phenotypes A (30%) and B (43%) than C (11%) and D (13%). The 82% of the patients were overweight, especially in the phenotypes A (88%) and B (90%). Also, statistically significant differences were observed when comparing the variables score of hirsutism, free androgen index, total testosterone, HDL cholesterol SHBG, ovarian volume, total cholesterol, glycemia and LDL cholesterol. There were no significant differences between the groups to compare variables such as age, BMI, DHEA and triglycerides. **Conclusion:** These findings indicate that the

consensus of Rotterdam would agroup different phenotypes in the same syndrome and that it may represent different degrees of severity of the same disease. Even though, we do not know if these phenotypes posses the same health risks, therefore it is soon to manage the phenotypes as equal entities.

KEY WORDS: *Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, hirsutism, hyperandrogenism, obesity, cardiovascular risk*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es uno de los desórdenes endocrinos más frecuentes (1), alcanzando una prevalencia entre el 6,5 a 10% de la población femenina en edad reproductiva (2,3). Se caracteriza por ser un síndrome de disfunción ovárica, asociado a hiperandrogenismo y/o una morfología poliquística del ovario (4,5).

Desde su primera descripción efectuada en 1935 por Stein y Leventhal (6), los criterios para efectuar su diagnóstico han sido modificados en reiteradas oportunidades con el fin de unificar criterios, dado el amplio espectro de mujeres que involucra este síndrome (7,8). Así, en 1990 surgieron los criterios del NIH que incluían en orden de importancia: a) hiperandrogenemia o evidencia clínica de hiperandrogenismo, b) oligoanovulación, y c) exclusión de otros desórdenes endocrinos frecuentemente relacionados, incluyendo hiperprolactinemia, hipotiroidismo y hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (7). Posteriormente, en el año 2003, en Rotterdam se incorporan al diagnóstico la presencia de los ovarios poliquísticos a la ecografía transvaginal. De tal manera que, para el diagnóstico se requieren al menos dos de los siguientes elementos: a) oligo o anovulación, b) hiperandrogenismo clínico o hiperandrogenemia y, b) presencia de ovarios poliquísticos en la ecografía transvaginal, además de la exclusión de otras etiologías como la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumores productores de andrógenos, síndrome de Cushing y otras formas hiperandrogenismo (7,8).

De esta forma, se extendió y flexibilizó la definición del SOP, incorporándose dos nuevos fenotipos al síndrome: 1) hiperandrogenismo más ovarios poliquísticos y 2) oligoamenorrea más ovarios poliquísticos. Sin embargo, el SOP puede representar un conglomerado de diferentes desórdenes endocrino metabólicos con presentaciones clínicas similares, cuya heterogeneidad se ve aumentada si extendemos el número de fenotipos. De esta manera, surge la necesidad de determinar si los nuevos fenotipos corresponden a la misma enfermedad y si producen los mismos riesgos reproductivos, metabólicos, cardiovasculares y neoplásicos. En efecto, podría tratarse de fenotipos que responden a bases fisiopatológicas diferentes con pronósticos

reproductivos y metabólicos desiguales e inciertos, o tratarse de diferentes grados de severidad de una misma enfermedad.

El objetivo del estudio fue determinar en una cohorte de pacientes con diagnóstico de SOP la frecuencia de presentación, las características clínicas, hormonales y metabólicas, de cada uno de los cuatro fenotipos posibles según los criterios de Rotterdam, y evaluar si algún fenotipo difiere del resto en alguna de las variables estudiadas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo de todas las pacientes derivadas a la unidad de ginecología endocrinológica del CRS Cordillera Oriente del Hospital Luis Tisné B., con el diagnóstico presuntivo de SOP, atendidas entre diciembre 2004 y diciembre de 2006. Se seleccionaron las fichas clínicas de aquellas pacientes que cumplían estrictamente los criterios establecidos por el consenso de Rotterdam (8) para SOP (Tabla I). Se excluyeron las pacientes que hayan recibido tratamiento, incluyendo el uso de anticonceptivos hormonales por al menos 3 meses previo a su visita. Los exámenes hormonales fueron realizados en fase folicular temprana al igual que la ecografía transvaginal.

Se diseñó una base de datos con las variables de interés. Se registró edad, peso, índice de masa corporal (IMC), motivo de consulta, estado folicular, puntaje de hirsutismo según Moncada modificado (9), aspecto ecográfico de los ovarios (8), perfil lipídico, testosterona total, DHEA-SO₄, SHBG, índice de andrógenos libres (IAL). Asimismo, se buscaron pruebas tiroideas, prolactina y 17-hidroxiprogesterona para descartar otras causas de anovulación crónica e hiperandrogenismo (8). Para descartar causa hipotalámica de anovulación crónica se determinaron niveles de FSH y LH, principalmente en las pacientes delgadas no hiperandrogénicas.

Se determinó la frecuencia de presentación del síndrome metabólico (SM) de acuerdo a los criterios del American College of Endocrinology (10), donde se utiliza el IMC en lugar de circunferencia abdominal, por ser el parámetro disponible en nuestro grupo de pacientes. Además, se consignaron los criterios clínicos propios del SM: IMC mayor a 30 kg/m² para diagnosticar obesidad, IMC mayor a 25

Tabla I
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA SOP, SEGÚN EL CONSENSO DE ROTTERDAM, ADOPTADOS POR LA UNIDAD DE GINECOENDOCRINOLOGÍA DEL CRS CORDILLERA ORIENTE

1. Oligoanovulación	
2. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo: escala para hirsutismo ≥ 6 Hiperandrogenemia: IAL $> 4,5$
3. Ovarios poliquísticos a la ecografía transvaginal	Presencia de 12 o más folículos en cada ovario que midan entre 2-9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico aumentado (>10 ml) Esta definición no se aplica a mujeres que toman anticonceptivos orales. Sólo un ovario es suficiente para definir SOP Si hay evidencia de un folículo dominante (>10 mm) o un cuerpo lúteo, el examen debe ser repetido en el próximo ciclo.
4. Exclusión de otras patologías hiperandrogénicas y/o anovulantes	

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico

kg/m² para sobrepeso, triglicéridos mayor a 150 mg/dl para hipertrigliceridemia, HDL bajo 50mg/dl, presión arterial mayor a 130/85 mmHg, glicemia de ayuno entre 110-126 mg/dl para intolerancia a la glucosa.

Posteriormente se procedió a agrupar a las pacientes con SOP en uno de los cuatro diferentes fenotipos producto de la aplicación de los criterios de Rotterdam: Fenotipo A (oligoamenorrea + hiperandrogenismo o hiperandrogenemia + ovarios poliquísticos), Fenotipo B (oligoamenorrea + hiperandrogenemia o hiperandrogenismo), Fenotipo C (hiperandrogenismo o hiperandrogenemia + ovarios poliquísticos) y Fenotipo D (oligoamenorrea + ovarios poliquísticos) (Figura 1).

Los resultados son presentados como la media con sus respectivos intervalos de confianza. Se consideró significativo un $p < 0,05$. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de Fisher. Para la comparación de tres o más grupos se utilizó primero la prueba de análisis de varianza, ANOVA-Kruskal-Wallis de un sentido. Cuando éste fue significativo, se compararon pares de grupos con Dunn's post test. Todos los cálculos estadísticos se realizaron en el programa computacional GRAPH PAD 4.0.

RESULTADOS

Se registraron 102 pacientes con los criterios de inclusión descritos para SOP entre diciembre 2004 y diciembre de 2006 (Tabla I). Las características de las pacientes se resumen en las Tablas II y III. Edad promedio 27 años (IC95%: 26-28 años), obesas 57%

o con sobrepeso 82%, e IMC promedio de 31,3 kg/m² (IC95%: 29,9-32,7). Además, hipertensión arterial 12%, hipertrigliceridemia 30% (promedio 148 mg/dl; IC95%: 126-170mg/dl), HDL bajo 54% (promedio 45 mg/dl; IC95%: 43-47mg/dl) e intolerancia a la glucosa

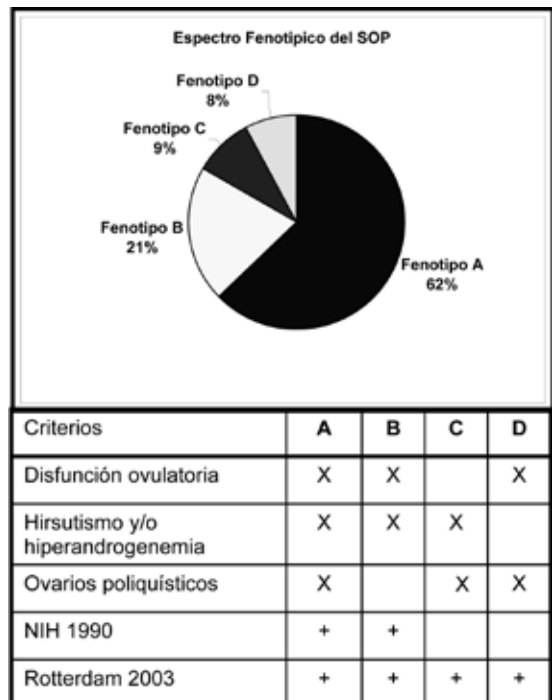


Figura 1. Espectro fenotípico del síndrome de ovario poliquístico según los criterios de Rotterdam.

en ayuno (promedio 90 mg/dl; IC95%: 86-93 mg/dl) o post carga de glucosa en 15% (Tabla II). La prevalencia de SM en este grupo de pacientes con SOP es de 29% (Tabla II y Figura 2). Así mismo, las pacientes con SOP son hiperandrogénicas, clínicamente manifestado por hirsutismo (puntaje de hirsutismo 7,2; IC95%: 6,4-8,0) y bioquímicamente por IAL aumentado (13,6; IC95%: 10,98-16,29) (Tabla III).

Se descartó otras causa de anovulación crónica e hiperandrogenismo en las pacientes estudiadas con niveles normales de 17-OH-progesterona (0,91 ng/ml; IC95%: 0,06-1,88 ng/ml), prolactina (15 ng/ml; IC95%: 12-18 ng/ml), TSH (2,48 mUI/ml; IC95%: 2,1-2,8 mUI/L), DHEA-SO4 (280 ug/dl; IC95%: 196-364 ug/dl), LH (15,5 UI/L; IC95%: 11,6-19 UI/L) y FSH (4,66 UI/L; IC95%: 4,2-5,0 UI/L) (Tabla III).

Al agruparlos en los cuatro diferentes fenotipos se distribuyeron por frecuencia en orden decreciente: fenotipo A 62%, fenotipo B 21%, fenotipo C 9% y el fenotipo D 8% (Figura 1). Los fenotipos A+B, que cumplen los antiguos criterios del NIH 1990, suman el 83% del total de pacientes con SOP. El 21% del total de pacientes no presentaron ovarios poliquísticos a la ecografía transvaginal, sólo el 8% no presentó hiperandrogenismo ni hiperandrogenemia (fenotipo D).

El análisis comparativo entre los diferentes fenotipos se resume en las Tablas IV y V. Se observa por definición de los propios fenotipos, diferencias entre los puntajes de hirsutismo, IAL, testosterona total y volumen ovárico (Tabla IV y Figura 3A, B, C, I). El volumen ovárico fue menor para el fenotipo B (6,3 ml, IC95%: 5,7-6,9) con respecto a los otros fenotipos y principalmente al fenotipo A (Figura 3C).

La frecuencia de pacientes que presentaron SM en cada fenotipo fue mayor en el fenotipo B (43%) y fenotipo A (30%), que cumplen con los antiguos criterios NIH para SOP que los nuevos fenotipos Rotterdam C (11%) y D (13%) (Tabla V y Figura 2). La proporción de obesidad, sobrepeso, HTA, hipertrigliceridemia, HDL bajo

Tabla II
CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Variables	n (%)
Síndrome metabólico	30 (29,4)
Obesidad	58 (56,9)
Sobrepeso	84 (82,3)
Hipertensión arterial	12 (11,7)
Hipertrigliceridemia	31 (30,4)
HDL bajo	55 (53,9)
Intolerancia a la glucosa (ayuno)	15 (14,7)

Tabla III
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (n: 102)

Variable	Promedio (IC95%)
Edad (años)	27,3 (26,0-28,5)
IMC (kg/m ²)	31,3 (29,9-32,7)
Puntaje hirsutismo	7,2 (6,4-8)
Índice andrógenos libres	13,6 (10,9-16,3)
SHBG (nmol/L)	32,1 (28-36)
Volumen ovárico (ml)	9,1 (8,6-9,6)
Testosterona total (nmol/L)	3,0 (2,7-3,3)
DHEA-SO4 (ug/dl)	280,2 (196,5-364)
LH (UI/L)	15,6 (11,6-19,5)
FSH (UI/L)	4,7 (4,2-5)
Colesterol (mg/dl)	173,6 (166,3-180,9)
HDL (mg/dl)	45,4 (43,1-47,6)
LDL (mg/dl)	103,3 (95,5-111)
TGL (mg/dl)	148,8 (126,9-170,7)
Glicemia (mg/dl)	90,2 (86,7-93,6)
17OH progesterona (ng/ml)	0,91 ([-0,06]-1,8)
Prolactina (ng/ml)	15,8 (12,9-18,5)
TSH (mUI/L)	2,5 (2,1-2,8)

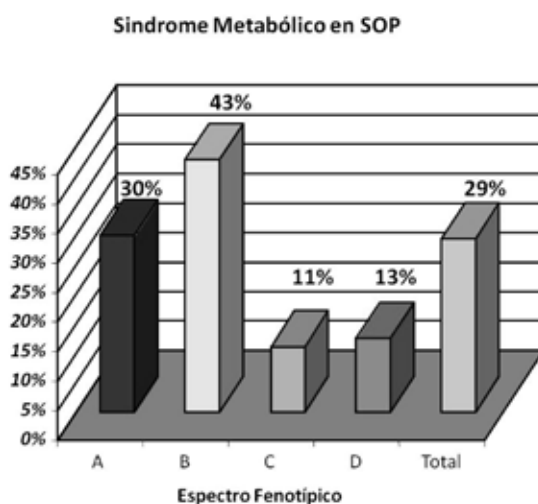


Figura 2. Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.

e intolerancia a la glucosa en ayuno, fue en general mayores en los fenotipos A y B que los fenotipos C y D (Tabla V). Sólo hubo diferencias significativas al comparar la proporción de sobrepeso entre los fenotipos A (88% de sobrepeso) y C (44% de sobrepeso) ($p=0,0071$) y entre el fenotipo B (90% de sobrepeso) y el fenotipo C ($p=0,0139$) (Tabla V). Igualmente, se encontraron diferencias al comparar el porcentaje de pacientes que presentaban HDL bajo entre los fenotipos A (56%) y D (13%) y entre los fenotipos B (67%) y D (Tabla V).

Hubo diferencias significativas al comparar las medias de las variables SHBG, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y glicemia de ayuno (Tabla IV y Figura 3). En efecto, SHBG es mayor en el fenotipo D (78 nmol/l, IC95%: 15-141) con respecto a los otros tres fenotipos (Figura 3D). Con respecto al colesterol total, el fenotipo D (205 mg/dl, IC95%: 173-237) es mayor que el fenotipo C (150 mg/dl, IC95%: 121-179), ocurriendo lo mismo para el colesterol LDL, fenotipo D 139 mg/dl (IC95%: 105-172) vs 80 mg/dl (IC95%: 49-111) para el fenotipo C (Figura 3E y 3F). El colesterol HDL fue significativamente mayor en el fenotipo D que en el fenotipo A (Tabla IV y Figura 3H). La glicemia de ayuno, fue mayor en el fenotipo B 95,3 mg/dl (IC95%: 90,1-100,5) vs el fenotipo A 83,19 mg/dl (IC95%: 83,45-88,92) (Tabla IV y Figura 3G).

Tabla V
CARACTERÍSTICAS DE LOS DIFERENTES
FENOTIPOS DE SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO

	Fenotipos n(%)			
	A	B	C	D
Frecuencia	64(63)	21(20,5)	9(8,8)	8(7,8)
Síndrome metabólico	19(30)	9(43)	1(11)	1(13)
Obesidad	39(61)	13(62)	3(33)	3(38)
Sobrepeso	56(88) ^a	19(90) ^b	4(44) ^{a,b}	5(63)
Hipertensión arterial	6(9)	6(28)	--	--
Hipertrigliceridemia	17(27)	10(48)	1(11)	3(38)
HDL bajo	36(56) ^c	14(67) ^d	4(44)	1(13) ^{c,d}
ITG ayuno	9(14)	4(19)	1(11)	1(13)

ITG: intolerancia a la glucosa ayuno. a: $p=0,0071$; b: $p=0,0139$; c: $p=0,0056$; d: $p=0,014$. El resto de los valores presentaron un $p>0,05$ por lo que no se detallan (Test de Fisher).

Tabla IV
COMPARACIÓN DE PARÁMETROS CLÍNICOS Y DE LABORATORIOS ENTRE LOS DIFERENTES
FENOTIPOS DEL SOP SEGÚN CRITERIOS DE ROTTERDAM

Variables	Fenotipo A	Fenotipo B	Fenotipo C	Fenotipo D
n (%)	64(62,7%)	21(20,5%)	9(8,8%)	8(7,8%)
Edad (años)	26,3(24,8-27,8)	30,2(27,2-33,1)	26,5(20,4-32,6)	28,6(23,9-33,2)
IMC (kg/m ²)	31,6(30,2-33)	33,3(29,3-37,3)	28,4(20,4-36,4)	27,9(22,1-33,7)
Puntaje hirsutismo ^a	8(6,5-8,5)	7,5(5,8-9,6)	8,0(5,2-9,7)	4(0,3-5,9)
IAL ^{a,b}	25,1(9,9-40,1)	13,0(6,6-19,3)	13,3(0,3-27,0)	3,1(2,1-4,1)
SHBG (nmol/L) ^{a,b,c}	29,9(24,7-35,2)	27,2(21,9-32,6)	40,6(24,1-57,1)	78,1(15,0-141,2)
DHEA-SO ₄ (ug/dl)	211(178,1-243,8)	228,3(161,3-295,4)	243(183,4-302,6)	187,1(2,7-377,0)
Testosterona total (nmol/L) ^a	3,2(2,9-3,6)	2,5(2,1-3,0)	3,3(1,1-5,5)	1,9(1,2-2,7)
LH/FSH	3,8	3,9	0,5	3,3
Colesterol (mg/dl) ^c	170,1(160,7-179,4)	176,3(161,1-195,5)	150,7(121,9-179,4)	205,5(173,6-237,4)
HDL (mg/dl) ^a	43,3(40,9-45,7)	44,5(39,7-49,2)	47,8(35,5-60,1)	60,8(46,2-75,3)
LDL (mg/dl) ^c	99,8(91,2-108,4)	110,3(89,1-131,4)	80,7(49,6-111,9)	139,2(105,9-172,6)
TGL (mg/dl)	135,8(115,4-156,2)	179,6(115,9-243,3)	110,3(54,4-166,2)	128,8(70,2-187,3)
Volumen ovárico (ml) ^d	10,1(9,4-10,8)	6,3(5,7-6,9)	8,9(7,9-9,8)	8,1(6,4-9,8)
Glicemia (mg/dl) ^d	86,1(83,4-88,9)	95,3(90,1-100,5)	90,6(79,1-102,3)	87,4(79,7-95,1)

^a Fenotipo A significativamente diferente del fenotipo D ($p<0,05$). ^b Fenotipo B significativamente diferente del fenotipo D ($p<0,05$). ^c Fenotipo C significativamente diferente del fenotipo D ($p<0,05$). ^d Fenotipo A significativamente diferente del fenotipo B ($p<0,05$).

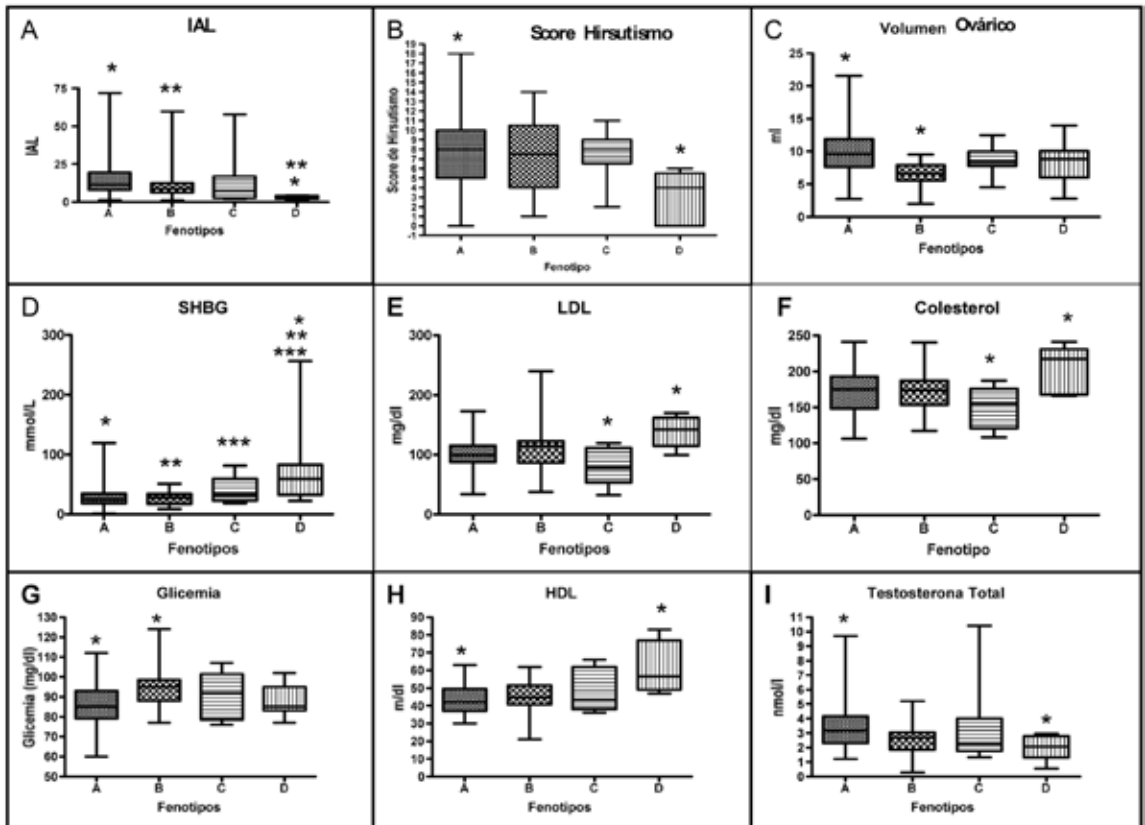


Figura 3. Análisis estadístico entre los diferentes fenotipos de síndrome de ovario poliquístico ($p < 0,05$ entre * y *; $p < 0,05$ entre ** y **; $p < 0,05$ entre *** y ***).

No hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos al comparar las variables edad, IMC, DHEAS-SO4 y triglicéridos (Tabla IV). Sin embargo, existe una tendencia no significativa del fenotipo D, hacia un menor IMC (27mg/kg², IC95%: 22-33), menor DHEA-SO4 (187 ug/dl, IC95%: 2,3-377 ug/dl) que el resto de los grupos (Tabla IV).

DISCUSIÓN

En mayo del 2003, un grupo de expertos se reunió en Rotterdam con el objetivo de evaluar los avances en el entendimiento del SOP y, de ser necesario, redefinir los criterios diagnósticos bajo la luz de estos nuevos conocimientos (8). Si bien se llegó a un consenso, no se lograron resolver ciertas controversias, como justificar la incorporación de los dos nuevos fenotipos al síndrome: las pacientes ovulatorias hiperandrogénicas con ovarios poliquísticos y las normoandrogénicas con ovarios poliquísticos y oligomenorrea (11,12,13,14).

El SOP por su naturaleza es una concurrencia de signos, síntomas y alteraciones de laboratorio que pueden combinarse de varias modos (11,12,13,14).

Como su etiología no es clara, no existe un "gold standard" de referencia, y se reconocen bases genéticas y medio ambientales que pueden influir, es que se recurre a criterios establecidos por expertos que se van modificando en la medida que evoluciona el conocimiento sobre el tema.

Nuestro grupo de pacientes con SOP, en concordancia a lo descrito internacionalmente, son pacientes jóvenes, en su gran mayoría obesas o con sobrepeso, hiperandrogénicas e hiperandrogenémicas y normogonadotrópicas. Además, si notamos su asociación a dislipidemia e intolerancia a la glucosa nos damos cuenta que son pacientes con elevado riesgo cardiovascular y de desarrollar diabetes mellitus a edades tempranas, por lo cual las intervenciones precoces se vuelven aún más relevantes no solamente pensando en su fertilidad (Tabla II y III). Sin embargo, el impacto real aún se desconoce por la heterogeneidad del síndrome y la falta de seguimiento a largo plazo para determinar el impacto en cada fenotipo, de ahí la importancia de este estudio en una muestra de pacientes chilenas.

Carmina y cols (15), estudiaron pacientes con ovarios poliquísticos a la ecografía transvaginal y

signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, asociados a ciclos ovulatorios normales, observando que este grupo de pacientes presentaba niveles mayores de andrógenos circulantes e hiperinsulinemia, además mayores niveles de 17-OH-progesterona en respuesta a la acción de análogos de GnRH comparados con controles no SOP. Sin embargo, los niveles de hiperinsulinismo e hiperandrogenemia eran significativamente menores que aquellas pacientes SOP según los criterios del NIH. Por otro lado, se desconoce si este grupo de individuos posee los mismos riesgos cardiovasculares y reproductivos que las pacientes SOP según los criterios del NIH (7). En efecto, en un estudio retrospectivo cuyo objetivo eran determinar el riesgo relativo del SM en pacientes con SOP según los criterios de Rotterdam, se encontró que el fenotipo no androgénico de ovarios poliquísticos y oligoamenorrea (fenotipo D) presentaba el mismo riesgo que las pacientes controles sanas no SOP, incluso en las mujeres obesas (16). De esta forma, frente a la controversia de aumentar la heterogeneidad del SOP y con la débil evidencia disponible sobre los nuevos fenotipos, algunos grupos consideran muy prematuro adoptar los nuevos criterios de Rotterdam, ya que podrían significar efectos negativos a nivel de la práctica clínica, investigación científica y calidad de vida de las pacientes (14).

En el cohorte de pacientes con SOP analizadas, el 83% cumplía los criterios del NIH (fenotipos A+B), es decir eran hiperandrogénicas y/o hiperandrogenémicas, además de oligoanovulatorias. Al incorporar el criterio ecográfico de ovarios poliquísticos, se incorporan dos nuevos fenotipos, C y D, aumentando el número de pacientes con el síndrome en un 20% (Figura 1).

Del total de pacientes analizadas, el 79% presentaban ovarios poliquísticos a la ecografía transvaginal (fenotipos A+C+D), pudiendo corresponder el 21% restante (fenotipo B) a falsos negativos ecográficos, ya que este fenotipo está ya presente en los antiguos criterios del NIH (7). De este modo, pudiera plantearse que la incorporación de la ecografía transvaginal como criterio diagnóstico aumenta la sensibilidad pero a la vez disminuye la especificidad en la pesquisa del SOP (12,13,14). Desde este punto de vista, surge la interrogante sobre la validez de los dos nuevos fenotipos incorporados al síndrome, ovarios poliquísticos con oligoamenorrea y ovarios poliquísticos con hiperandrogenismo (fenotipos D y C). No está claro aún que estos últimos fenotipos, no así con los fenotipos NIH, posean igualmente mal pronóstico reproductivo o representen factores de riesgo cardiovascular a largo plazo, sobretodo con la ausencia de hiperandrogenismo (13,14,15,16).

Al evaluar cada fenotipo por separado encontramos que el fenotipo A, el denominado fenotipo SOP completo, es el más frecuente de todos con un 62%. Sin embargo, podría plantearse que por ser un fenotipo de características tan floridas y llamativas es diagnosticado más fácilmente y, por lo tanto, con mayor frecuencia (11,17). Según nuestros resultados y los de la literatura tienden a ser pacientes más jóvenes, obesas, con mayores puntajes de hirsutismo e índices de andrógenos libres, menores niveles de SHBG y mayores volúmenes ováricos que el resto de los fenotipos (17) (Tabla IV y Figura 3). Lo anterior, hace suponer un grado mayor de severidad del síndrome y, tal vez, aunque no se haya medido directamente, mayores niveles de insulina resistencia, inferido por los bajos niveles de SHBG, la obesidad y los bajos niveles de HDL (13).

El fenotipo B, oligoamenorrea e hiperandrogenismo, incluido en los antiguos criterios del NIH es el segundo más frecuente, con un 21% del total de pacientes con SOP. Tienden a ser, sin lograr significancia estadística, las pacientes de mayor edad, obesidad e hirsutismo, además, por definición poseen ovarios normales a la ecografía transvaginal.

El nuevo fenotipo ovulatorio del SOP según Rotterdam, fenotipo C, no difiere significativamente de los antiguos fenotipos SOP, fenotipo A y B. En cambio, si posee diferencias estadísticamente significativas con el nuevo fenotipo no androgénico del SOP, fenotipo D, en los niveles de SHBG, colesterol total y LDL. Estos resultados son concordantes con lo reportado en la literatura que demuestran que el fenotipo SOP ovulatorio posee alteraciones en los niveles de gonadotrofinas circulantes, así como, mayores niveles de insulina circulantes, justificando su agrupación junto a los otros fenotipos SOP (17,18).

Sólo el 8% del total de pacientes pertenece al nuevo fenotipo no androgénico del SOP o fenotipo D, ya que no presentan hiperandrogenismo clínico ni de laboratorio. De esta forma, el fenotipo de oligoanovulación más ovarios poliquísticos a la ecografía transvaginal es el más controversial de todos, ya que no cumple con lo fundamental de la descripción inicial de Stein y Leventhal (6), que es un hiperandrogenismo de origen ovárico. Sin embargo, según nuestros resultados, se encontraron niveles mayores de SHBG, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL pudiendo con esto justificar su incorporación al síndrome. En efecto, el fenotipo D presenta una disfunción ovulatoria (oligoanovulación y ovarios poliquísticos) con una disfunción metabólica (dislipidemia), que representan a su vez factores de riesgo cardiovascular y un mal pronóstico reproductivo, característicos de las pacientes con SOP. Así,

los cuatro fenotipos podrían interpretarse como distintos grados de severidad de una misma disfunción metabólica, siendo el fenotipo D el más leve de ellos, por presentar una tendencia hacia menores IMC, IAL, puntajes de hirsutismo, testosterona total, glicemia y mayores niveles de HDL (Tabla IV y Figura 3).

Un aspecto sustancial es establecer si los cuatro fenotipos del SOP, ya sea porque son manifestaciones heterogéneas de una misma patología o, en el extremo contrario, entidades diferentes que se agrupan por compartir algunas características, conllevan los mismo riesgos cardiovasculares y reproductivos (8,19). En efecto, es sabido que el SOP representa un factor de riesgo para abortos espontáneos, abortos recurrentes, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), diabetes gestacional y preeclampsia, pero no se sabe si ocurren en igual medida con cada uno de estos nuevos fenotipos (8,19,20). Del mismo modo, el SOP representa un importante factor de riesgo cardiovascular, con mayor prevalencia de SM, insulino resistencia y diabetes mellitus, desconociéndose si todos los fenotipos son igualmente riesgosos (16).

Nuestra cohorte de pacientes con SOP presenta SM en el 29% de ellas. Sin embargo, como utilizamos el IMC, en lugar de la circunferencia abdominal, podríamos estar sobreestimando la frecuencia de este síndrome si lo comparamos con los estudios que utilizan los criterios del ATP III (28). A pesar de que pareciera ser más frecuente en los fenotipos NIH, no logramos demostrar diferencias estadísticamente significativas en la proporción de SM. Sin embargo, encontramos diferencias significativas en la proporción de sobrepeso y HDL bajo, que fueron mayores en los fenotipos A y B en comparación con los fenotipos C y D. Lo anterior, en alguna medida nos indica que pudiera existir un grado mayor de resistencia a la insulina en los fenotipos SOP NIH, pero que no fuimos capaces de demostrarlo en el porcentaje de presentación de SM por nuestro pequeño tamaño muestral, y por no disponer de elementos diagnósticos más directos de resistencia a la insulina como insulinemia basal y poscarga.

Aun así, se describe la asociación del SOP con resistencia a la insulina de hasta un 60%, por lo tanto, consideramos de importancia esclarecer si existen diferencias en los niveles de insulinemia e insulino resistencia entre estos grupos, que pudiesen explicar el fenotipo y sobre todo por su impacto cardiovascular y enfrentamiento terapéutico (21,22,23). Estudios demuestran que niveles bajos de SHBG, se reflejan en un aumento en la biodisponibilidad de testosterona libre (24), y que la insulina regula negativamente la producción hepática de SHBG (24,25). Más aún, mujeres con mayor cantidad de masa grasa a nivel abdominal,

tienen menores niveles de SHBG y alta producción de testosterona y dihidrotestosterona, comparada con aquellas mujeres con obesidad de distribución corporal periférica (26), por lo que consideramos que la medida de la circunferencia abdominal es una práctica que se debería adquirir en el manejo de este tipo de pacientes. En efecto, los niveles de andrógenos se elevan en conjunto con los de insulinemia y se ha reportado que la insulina es capaz de estimular directamente la producción de andrógenos ováricos (27). Sin embargo, la hiperinsulinemia no se correlaciona en forma proporcional con los puntajes de hirsutismo. Tal condición, podría deberse a que el crecimiento del pelo terminal no sólo se produzca por la hiperandrogenemia sino también por la hiperinsulinemia.

Destacamos como sesgos de selección en nuestra evaluación que estudiamos pacientes seleccionadas previamente por los centros de derivación y el motivo de consulta de las pacientes, ya que nuestro grupo corresponde a una unidad de endocrinología ginecológica y no de infertilidad. En el mismo sentido, para realmente esclarecer si el espectro fenotípico de nuestro grupo de pacientes con SOP constituyen matices de una misma enfermedad, faltaría un grupo control de pacientes sanas. Tal situación, sería posible con un grupo de pacientes que consulte con infertilidad por factor masculino, circunstancia que escapa de nuestra unidad pero que, aún así, es una tarea pendiente por dilucidar.

El SOP es una de las endocrinopatías más frecuente en la mujer, existiendo aún muchas interrogantes acerca del alcance real que éste tiene. Desde este punto de vista, el consenso de Rotterdam es hoy en día una herramienta de gran ayuda para unificar criterios diagnósticos, haciendo posible la comparación entre diferentes estudios clínicos, teniendo siempre la precaución y entendimiento de que el SOP es un síndrome, y por consecuencia puede reunir varias entidades o enfermedades que aún no han podido individualizarse.

Los resultados expuestos no nos permiten asegurar que existan diferencias sustanciales entre las características clínicas y de laboratorio de los grupos analizados, aparte de las diferencias establecidas para definir cada fenotipo. De esta manera, el consenso de Rotterdam estaría agrupando efectivamente a diferentes fenotipos de un mismo síndrome. Puede plantearse que los diferentes fenotipos representan distintos grados de severidad de una misma enfermedad, cuya base fisiopatológica aún no ha logrado identificarse, pero que la insulino resistencia es una fuerte candidata (21-26).

CONCLUSIÓN

El consenso de Rotterdam estaría agrupando a diferentes fenotipos en un mismo síndrome que

podrían representar distintos grados de severidad de una misma enfermedad. Se desconoce si estos fenotipos poseen los mismos riesgos a largo plazo y por lo tanto es apresurado aún tratar los diferentes fenotipos como una misma entidad. Como desafío para futuros estudios queda por determinar el riesgo relativo específico sobre el pronóstico reproductivo, cardiovascular y neoplásico de cada uno de estos nuevos fenotipos del SOP, según los criterios de Rotterdam, como única forma de determinar si es correcto o no agruparlos y manejarlos bajo un mismo síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
3. Goodarzi M, Azziz R. Diagnosis, epidemiology and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:193-205.
4. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:755-67.
5. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6.
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
7. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific, 1992:377-84.
8. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;81:19-25.
9. Moncada E. Familial study of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31:556-64.
10. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
11. Carmina E. The spectrum of androgen excess disorders. *Fertil Steril* 2006;85:1582-5.
12. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005;83:1717-23.
13. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clinical Endocrinol Metab* 2006;91:786-9.
14. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clinical Endocrinol Metab* 2006;91:781-5.
15. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2545-9.
16. Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* 2007;88:1389-95.
17. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss A, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3922-7.
18. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;66:513-7.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
20. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:281-92.
21. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovarian syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endoc Rev* 1997;18:774-800.
22. Legro RS, Castracane VD and Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:141-54.
23. Baillargeon JP, Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:22-4.
24. Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
25. Yen S. Anovulación crónica hiperandrogénica. *Endocrinología de la reproducción*. Cuarta Edición. Bs. Aires, Bogotá, Caracas, Ciudad de México, Sao Paulo. Editorial Panamericana, 2001:465-510.
26. Kirchengast S, Huber J (2001) Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-60.
27. Nestler J, Jakubowicz D, Falcon de Vargas A, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2001-5.
28. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.

Casos Clínicos

EMBARAZO ECTÓPICO MOLAR CORNUAL. CASO CLÍNICO

Clara del Carmen Flores Acosta ¹, Oralia Barboza Quintana ², Oscar Vidal Gutiérrez ¹, Felipe Morales Martínez ¹.

¹ Departamento de Ginecología y Obstetricia, ² Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León, México.

RESUMEN

Antecedentes: La incidencia de embarazo ectópico es 20/1000 embarazos y en la región cornual se presentan en el 2-4%. La mola hidatiforme ocurre en 1/1000 embarazos en EEUU y 1/500 en México. La presentación simultánea es muy rara. Se han descrito solamente 40 casos en la literatura médica, con una incidencia estimada de 0,04% de localización cornual. *Caso clínico:* Primigesta de 30 años, que cursando un embarazo de 8 semanas, acude de urgencia por presentar náuseas y vómitos de 1 día de evolución, con dolor abdominal y sangrado vaginal. Prueba de embarazo positiva. A la exploración física presenta dolor abdominal difuso y signos de irritación peritoneal. El ultrasonido transvaginal mostró imagen ecogénica multiquística intrauterina cercana a la región cornual, por lo que se sospecha embarazo molar. En la laparotomía exploradora se realizó resección cornual y posteriormente dilatación y curetaje de la cavidad uterina. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico. Negativizó β -hGC a las 7 semanas después de la cirugía.

PALABRAS CLAVE: *Embarazo ectópico, embarazo molar, embarazo cornual*

SUMMARY

Background: The incidence of ectopic pregnancy is 20 per 1,000 pregnancies. The cornual ectopic pregnancy is found in 2-4%. Hydatidiform moles occur in 1 per 1000 pregnancies in USA and 1 per 500 in Mexico. Thus, the incidence of the two occurring together is very rare. Only 40 cases have been reported in the medical literature, the incidence estimate is 0.04%. *Clinic case:* We analyzed a 30 year old woman patient case, gravida 1, with 8 weeks' gestation by last menstrual period, came at the Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León, with complaints of nausea and vomiting for 1 day and abdominal pain, and transvaginal bleeding. A qualitative pregnancy test was positive. Physical examination revealed diffuse abdominal tenderness and peritoneal signs. The transvaginal ultrasonography showed a multicystic echogenic mass within the uterus near cornual region consistent with a molar pregnancy. A cornual resection was performed followed by dilation and curettage. Pathologic diagnosis was confirmed. The monitoring of β -hGC titers was negative 7 weeks after surgery.

KEY WORDS: *Ectopic pregnancy, molar pregnancy, corneal pregnancy*

INTRODUCCIÓN

La incidencia de embarazo ectópico se estima en 20 de cada 1000 embarazos. El embarazo ectópico cornual es una entidad rara que se reporta en el 2-4% de todos los embarazos ectópicos, y representa una mortalidad materna de hasta el 2,2% debido a que se puede presentar la ruptura de la zona de implantación en edades gestacionales avanzadas, ocasionando una descompensación hemodinámica severa (1). La mola hidatidiforme ocurre en 1 de cada 1000 embarazos en Estados Unidos y Europa (2); en México se reporta 1 caso de cada 500 embarazos.

La incidencia de que ambos ocurran simultáneamente es muy infrecuente. Se han descrito solamente 40 casos en la literatura médica de embarazos ectópicos molares y solamente 4 de ellos en la región cornual (3). Por lo tanto se estima que el embarazo ectópico molar cornual tendría una incidencia del 0,04% o aproximadamente 1,5 casos en un millón de embarazos (4,5).

El objetivo de esta comunicación es analizar el caso de una paciente con diagnóstico de embarazo ectópico molar cornual y comentar sobre la incidencia, diagnóstico y tratamiento.

Caso clínico

Paciente de 30 años de edad sin antecedentes de importancia. Menarca a los 12 años, ciclos menstruales regulares, sin método de planificación familiar. Cursa su primer embarazo de 8 semanas de gestación por amenorrea, sin control prenatal. Inicia cuadro de un día de evolución con náusea, vómito de contenido gástrico, acompañado de dolor abdominal tipo cólico en fosa iliaca izquierda incapacitante, sin irradiaciones, y sangrado transvaginal de escasa cantidad. Acude de urgencia al Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", donde a la exploración física se encuentra hemodinámicamente estable, con signos de irritación peritoneal, peristalsis disminuida. A la especuloscopia se observa huellas de sangrado, cérvix posterior de superficie lisa, sin sangrado activo, fondo de saco posterior abombado, al tacto bimanual se palpa anexo derecho normal y en anexo izquierdo se palpa masa dolorosa de aproximadamente 4 x 4 cm. Se solicita ultrasonido transvaginal que reporta útero vacío, masa ecogénica multiquística sugerente de enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) hacia región cornual izquierda. La determinación de β -hGC es de 60.860 mUI/ml. Se decide realizar

laparotomía exploradora por diagnóstico de embarazo ectópico a descartar ETG. Se observa útero de 8x4x4 cm con tumoración de 3x3 cm a nivel de cuerno izquierdo, por lo que se realiza resección tumoral en cuña de cuerno uterino izquierdo, posteriormente se realiza dilatación y curetaje de cavidad uterina. (Figuras 1 y 2). La determinación de β -hGC posterior a la cirugía es de 21.604 mUI/ml.



Figura 1. Resección tumoral en cuña de cuerno uterino izquierdo.



Figura 2. Cuerno uterino en el extremo superior derecho cubierto por serosa despulida.

El informe de anatomía patológica fue mola hidatidiforme completa del cuerno uterino, en la muestra del curetaje reportó endometrio secretor, sin vellosidades coriales o presencia de trofoblasto (Figuras 3, 4, 5). La paciente continuó en seguimiento con determinaciones semanales de β -hGC que negativizó a las 6 semanas, continuando con anticonceptivos orales y seguimiento con determinaciones seriadas de β -hGC.

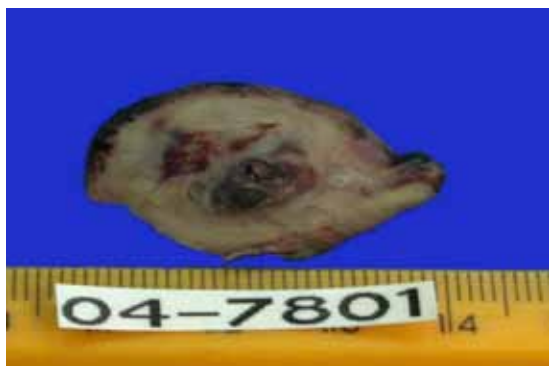


Figura 3. Superficie de corte con tejido friable y violáceo al centro.

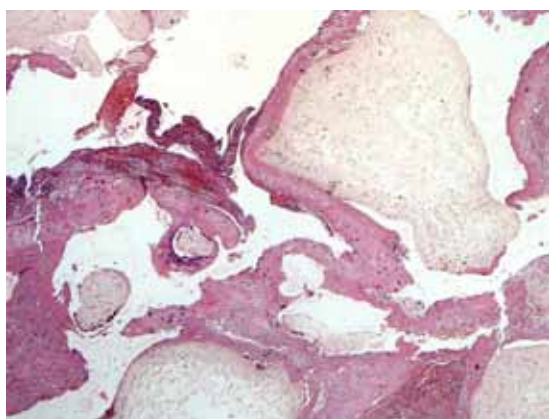


Figura 4. HYE. 5x. Marcada dilatación de las vellosidades, con importante edema del estroma (lado superior-derecho).

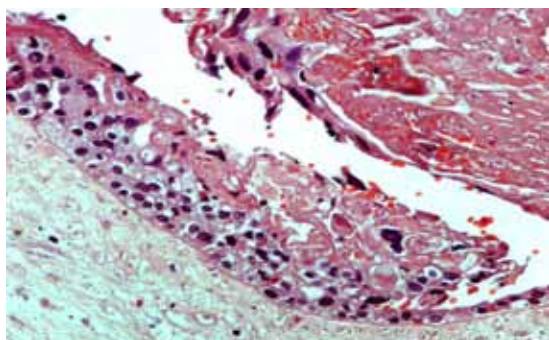


Figura 5. HYE. 10x. Proliferación hiperplásica del trofoblasto en arreglo circunferencial al azar.

DISCUSIÓN

El presente caso es de gran importancia ya que el embarazo ectópico molar cornual es una entidad rara y de difícil diagnóstico, lo cual implica un reto tanto para el médico ginecólogo como para el patólogo.

La mola hidatidiforme surge de una fertilización anormal. Puede ser de dos tipos: completa y parcial. La mola completa se reconoce histológicamente por la presencia de proliferación trofoblástica, degeneración hidrópica y no se identifica tejido embrionario. En el 90% de las molas completas está presente un cariotipo 46XX ocasionado por la fertilización de un huevo vacío por un espermatozoide haploide, el cual duplica su información genética. En raras ocasiones el huevo vacío puede ser fertilizado por dos espermatozoides. En contraste con la mola parcial la cual surge de fertilización dispérmica, de un óvulo haploide, originando un cariotipo triploide, se identifica feto o tejido embrionario.

El embarazo molar es una gestación anormal caracterizada por la presencia de cambios hidróticos que afectan las vellosidades placentarias, así como hiperplasia trofoblástica. Es importante distinguir entre cambios hidróticos no molares y los ocasionados por el embarazo molar, entre los criterios diagnósticos de cambios hidróticos no molares destaca la licuefacción y edema del estroma veloso, o la ausencia de vascularización en las vellosidades o proliferación trofoblástica.

La ocurrencia simultánea de embarazo ectópico y gestación molar es rara. El primero en reportar una mola tubaria fue Otto en 1871. Cerca de 40 casos han sido reportados en la literatura médica de embarazos ectópicos molares y solamente 4 de ellos en la región cornual (4,5). Por lo tanto se estima que el embarazo ectópico molar cornual tenga una incidencia del 0,04% o aproximadamente 1,5 casos en un millón de embarazos (6,7).

En cuanto al tratamiento recomendado para el embarazo ectópico molar cornual se ha reportado la resección cornual, como la realizada en nuestro caso, o salpingotomía en caso de presentarse en la región ampular, y posteriormente se recomienda la dilatación y curetaje, para confirmación diagnóstica (8,9,10).

Algunos autores recomiendan la administración de quimioterapia como manejo complementario, en caso que las determinaciones de β -hGC presenten elevación o meseta, por sospechar la presencia de enfermedad molar persistente, mola invasora o coriocarcinoma (11).

CONCLUSIÓN

El embarazo ectópico molar cornual es una entidad rara. Se puede tratar con resección cornual o salpingotomía en caso de presentarse en la región ampular, mas dilatación y curetaje, para confirmación diagnóstica. Generalmente tiene un pronóstico favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chauhan S, Diamond MP, Johns DA. A case of molar ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2004;81:1140-1.
2. Bonfante Ramírez E, Bolaños Ancona R, Juárez García L, Pereira LS, Quesnel García-Benitez C. Cornual pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 1998;66:81-3.
3. Newcomer JR. Ampullary tubal hydatidiform mole treated with linear salpingotomy. *J Reprod Med* 1998;43:913-5.
4. Venturini PL, Gorlero F, Ferraiolo A, Valenzano M. Gestational choriocarcinoma arising in a cornual pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:116-8.
5. Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. *Obstet Gynecol* 2003;101:732-6.
6. Rees HC, Paradinas FJ. The diagnosis of hydatidiform mole in early tubal ectopic pregnancy. *Histopathology* 2001;39:320-1.
7. Zite NB, Lipscomb GH, Merrill K. Molar cornual ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;99:891-2.
8. Bhatia K, Bentick B. Intramural molar pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2004;49:689-92.
9. Depypere HT, Dhont M, Verschraegen-Spae MR, Coppens M. Tubal hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ;169:209-10.
10. Gillespie AM, Lidbury EA, Tidy JA, Hancock BW. The clinical presentation, treatment, and outcome of patients diagnosed with possible ectopic molar gestation. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:366-9.
11. Smith RP. Tubal hydatidiform mole. *IMJ Ill Med J* 1980;158:173-5.

Casos Clínicos

MOLA HIDATIDIFORME PARCIAL CON FETO VIVO DEL SEGUNDO TRIMESTRE

Arturo Juárez Azpilcueta ¹, Luis Islas Domínguez ², Marco Antonio Durán Padilla ³.

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia, ² Servicio de Anatomía Patológica, ³ Servicio de Pediatría, Hospital General de México, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

RESUMEN

La mola hidatidiforme es un embarazo que se caracteriza por una degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y habitualmente la ausencia del feto. La mola parcial se caracteriza por ser resultado de una triploidía diándrica y por la presencia de cambios hidatidiformes progresivos lentos con capilares vellosos funcionantes, que afectan solamente a algunas de las vellosidades; se asocia con un feto o embrión anormal identificable (vivo o muerto), membranas o eritrocitos fetales. Se analiza un caso de mola parcial con feto de 18 semanas.

PALABRAS CLAVE: *Mola hidatidiforme parcial*

SUMMARY

Hydatidiform mole is a pregnancy that is characterized by hydropic degeneration of placental villi and usually the absence of fetus. The partial mole is characterized as a result of triploidy diandric and the presence of slow progressive changes with hydatidiform villous capillaries functioning that affect only some of the villi, in addition to being associated with an identifiable abnormal fetus or embryo (dead or alive), fetal membranes or erythrocytes. We analyze a case of partial hydatidiform mole with a fetus of 18 weeks.

KEY WORDS: *Partial hydatiform mole*

INTRODUCCIÓN

Clásicamente la mola hidatiforme se ha dividido en dos grupos principales: la mola completa y la mola parcial. La mola clásica o completa no presenta feto o embrión y contiene un cariotipo 46 XX o 46 XY. Mientras que la mola parcial o incompleta se acompaña de embrión, feto, o saco gestacional con un cariotipo triploide, 69 XXY (1).

Se presenta el caso clínico de mola hidatidiforme parcial con feto vivo de 17 semanas.

Caso clínico

Primigesta de 19 años, sin control prenatal previo, sin antecedentes de importancia. Acude por primera vez al Servicio de Urgencias del Hospital General de México, por presentar sangrado transvaginal activo y dolor lumbar moderado, Cursa con amenorrea de 18 semanas confiable. La ecografía obstétrica reporta embarazo molar con cambios quísticos del espesor del parénquima placentario, compatibles con mola hidatiforme asociada a feto

vivo, con fetometría de 18 semanas (Figura 1). A la exploración con espejo vaginal se detecta la presencia de sangrado activo, y presencia de tejido de aspecto molar, cérvix con 3-4 cm de dilatación y borramiento del 90%. Se decide conducción del trabajo de aborto hasta la expulsión del contenido uterino. Se practica aspiración endouterina sin complicaciones bajo sedación. Puerperio sin complicaciones, postoperatorio de evolución normal. El reporte histopatológico demostró mola hidatiforme parcial con feto de sexo masculino de 17 semanas, sin malformaciones externas. Vesículas con aspecto de racimo de uva que pesan 480 g, con perímetro cefálico de 9 cm, perímetro torácico 8 cm, perímetro abdominal 8,5 cm (Figura 2). Seguimiento normal a 2 años con sub unidad beta HCG.

DISCUSIÓN

La mola hidatidiforme se ha dividido en dos grupos principales: mola completa y mola parcial. En 1976, Vassilakos y Kajii clasificaron por vez



Figura 1. Se observa mediante ecografía, mola parcial con feto vivo por fetometría corresponde a 17-18 semanas.

primera la mola hidatiforme en completa o parcial y describieron la morfología y las características citogenéticas de cada una (2). La mola hidatiforme parcial tiene un cariotipo triploide 69 XXY como resultado de la fertilización de un ovocito por un espermatozoide duplicado o por dos espermatozoides, y puede manifestarse como cariotipos 69XXY (70%), 69XXX (27%) y 69XYY (3%).

La incidencia de mola parcial con feto vivo varía y es del orden de 1 por 22.000 a 1 por 100.000 nacimientos (3,4). En la mola parcial o embrionada, se observan dos tipos de mola hidatiforme asociada a un huevo o a un feto: huevo triploide dispermico con mola parcial y feto, o gemelar verdadero. En el primer ejemplo, el feto esta generalmente malformado y no viable, el riesgo de malignización es débil. En el segundo caso, un feto cromosómicamente normal esta asociado a mola, siendo las probabilidades de nacimiento vivo del 40%, con riesgo de proliferación trofoblástica del 10%.

La mola parcial suele cursar sin incremento del volumen uterino y excepcionalmente se complica con hipertiroidismo, insuficiencia respiratoria o quistes luteínicos prominentes, como es el caso de la mola completa. La toxemia gravídica es igualmente excepcional (5). Las características histológicas que se utilizan en el diagnóstico de mola hidatiforme parcial son: a) la hiperplasia focal del sincitiotrofoblasto, b) el edema focal de las vellosidades con formación de cavidades, c) el contorno fenestrado de las vellosidades, d) las inclusiones trofoblásticas dentro del estroma, e) la existencia de vasos en la vellosidad con eritrocitos fetales y f) la presencia de un embrión o feto o fragmentos de estos y membranas fetales.



Figura 2. Imagen macroscópica muestra feto con presencia de tejido molar.

Es importante determinar el grado de hiperplasia trofoblástica en el estudio histológico de la placenta con degeneración hidrópica, porque dependiendo de este hallazgo y de su estudio genético, se puede realizar el diagnóstico diferencial entre una mola completa y una mola parcial, aun cuando sean observadas células sanguíneas dentro de las vellosidades coriales (4,6,7,8). La resolución de la mola embrionada por huevo dispermico será la interrupción del embarazo espontánea o provocada, con seguimiento seriado de subunidad beta HCG hasta su negativización (9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Czernobilsky B, Barash A, Lancet M. Partial Moles: a clinicopathologic study of 25 cases. *Obstet Gynecol* 1982;59:75-7.
 2. Vassilakos P, Kajji T. Letter: Hydatidiform mole: two entities. *Lancet* 1976;1(7953):259.
 3. Sauerbrei EE, Salem S, Fayle B. Coexistent hydatidiform mole and live fetus in the second trimester. *Radiology* 1980;135:415-17.
 4. Pérez de Castilla J, Carmona de Uzategui M, Moreno I. Estudio anatomopatológico de un caso de mola parcial. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2006;66:1-4.
 5. Grases FJ, Tresserra CF. Enfermedad trofoblástica de la gestación. Revisión. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2004;64:101-13.
 6. Fisher R, Paradina F, Sotriou B, Foskett M, Newlands E. Diploid hydatidiform moles with fetal red blood cells in molar villi. *J Pathol* 1997;181:189-95.
 7. Howat A, Beek S, Fox H, Harris S, Hill A, Nicholson C, et al. Can histopathologists reliably diagnose molar pregnancy. *J Clin Pathol* 1993;46:599-602.
 8. Juárez AA, Durán PM, Islas DL, Martínez MS. Mola parcial con feto vivo, análisis clínico, morfológico y genético. *Rev Mex Pediatr* 2009;76(5):212-214.
 9. Veyerlev VO. Clinical management and diagnostic possibilities in hydatidiform mole with coexistent fetus. *Obstet Gynecol* 1991;46:577-88.
-

Revista de Revistas

¿Es la evaluación ultrasonográfica del peso fetal influida por la fórmula seleccionada? (1)

Burd I, Srinivas S, Paré E, Dharan V, Wang E. *J Ultrasound Med* 2009;28(8):1019-24.

Análisis crítico: Victoria Pérez M.¹, Jorge Carvajal C., PhD², Claudio Vera P-G., MSc^{2,3}

¹ Programa de Obstetricia y Ginecología, ² Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, ³ Unidad de Medicina Basada en Evidencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN (1)

Objetivo: Existen varias fórmulas publicadas para la estimación de peso fetal (EPF), e información limitada de su rendimiento comparativo. El objetivo del estudio fue evaluar y comparar el rendimiento de las diferentes fórmulas de EPF en predecir el peso al nacer (PN) en una población urbana. **Métodos:** Pacientes con determinación de EPF dentro de los 7 días previos al parto fueron consideradas elegibles para este estudio. Catorce fórmulas publicadas, derivadas de población comparable a la nuestra, fueron usadas para recalcular la EPF usando las mismas medidas iniciales. El rendimiento de la EPF obtenidas desde las diferentes fórmulas fue comparado usando métodos de error porcentual de sesgo y precisión, y el método de límites de Bland-Altman para evaluar concordancia. Se calculó la sensibilidad y especificidad para predecir pequeños para la edad gestacional (PEG). **Resultados:** 81 fetos fueron incluidos en el estudio. La fórmula C de Hadlock et al [$\log_{10} \text{PN} = 1,335 - 0,0034(\text{circunferencia abdominal})(\text{longitud del fémur}) + 0,0316(\text{diámetro biparietal}) + 0,0457(\text{circunferencia abdominal}) + 0,1623(\text{longitud del fémur})$]; Am J Obstet Gynecol 1985,151:333-7] tuvo el mejor rendimiento de acuerdo al método de sesgo y precisión. El límite de concordancia de Bland-Altman confirmó estos resultados. Entre todas las fórmulas, la sensibilidad para detectar PEG varía entre 72% a 100%, y la especificidad entre 41% a 88%. Hadlock C tiene la compensación óptima para la detección de PEG. **Conclusión:** Las catorces fórmulas mues-

tran una variación considerable en el sesgo y precisión en nuestra población, como también un amplio rango en la sensibilidad y especificidad para PEG. La elección de una fórmula apropiada para la EPF en una población determinada debe basarse en criterios explícitos y objetivos. Un examen de sesgo y precisión de la fórmula en la población que se está evaluando es crítica y puede afectar los cuidados clínicos.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

Determinar cuál de las fórmulas para estimación de peso fetal ecográfico tiene mejor capacidad diagnóstica.

Escenario clínico: El peso al nacer es reconocido como una variable importante que afecta la mortalidad perinatal (2). Es por este motivo que la estimación de peso ecográfica tiene especial relevancia en la toma de decisiones clínicas tales como el momento de la interrupción y la vía de parto (3). Se conoce que las diferentes fórmulas para estimación del peso fetal tiene un margen de error cercano al 10%, y que ninguna de las fórmulas utilizadas ha demostrado ser necesariamente mejor que las otras. Existe el concepto de que la mayoría de las fórmulas de EPF sobrestiman la presencia de bajo peso al nacer y al mismo tiempo subestiman el riesgo de macrosomía fetal (4). Existe limitada evidencia que compare el rendimiento entre diferentes fórmulas, lo que justifica la presente investigación.

B. El estudio (1)

Objetivo: Comparar la capacidad de las diferentes fórmulas de EPF en predecir el PN en una población urbana. **Pacientes:** Datos de edad gestacional, peso al nacer y biometría (DBP, HC, AC, LF) de mujeres con EPF ecográfica dentro de 7 días previos al parto, obtenidos de pacientes de un estudio previo de caso control ("Preeclampsia: Mechanisms and Consequences"). **Prueba estudiada:** Catorce diferentes fórmulas ecográficas de EPF. **Estándar de comparación:** Registro del peso al nacer. **Resultado primario medido:** Evaluación de la fiabilidad a través de la comparación del error porcentual mediante el análisis de sesgo y precisión para cada fórmula y evaluación de la concordancia a través del método de Bland-Altman. **Resultados:** De las fórmulas evaluadas, Hadlock C tiene la mejor precisión y exactitud como también la mejor concordancia para predecir peso fetal en 81 fetos seleccionados. La fórmula de Hadlock C, que incluye circunferencia abdominal, longitud de fémur y diámetro biparietal presentó un sesgo menor al 5% y precisión menor de 14% de la estimación de peso fetal. Con un rendimiento diagnóstico para pequeño para edad gestacional (PEG) expresado en sensibilidad de 76%, especificidad de 88% y LR para PEG de 6.33, estimado con los datos publicados y calculado con CatMaker®.

C. Análisis crítico:

Validez interna: Estudio que compara la concordancia y rendimiento diagnóstico de una serie de fórmulas para estimar el peso fetal. La población de origen incluye embarazos únicos de término (40 casos) y embarazos de mujeres portadoras de preeclampsia (41 casos) de un estudio caso control previo en un hospital universitario, que puede no ser necesariamente representativo de una población determinada. Se seleccionaron los casos que contaban con una ecografía antes de 7 días previos al parto. Todos los sujetos seleccionados contaban con evaluación biométrica ultrasonográfica que permitió el cálculo de EPF por distintas fórmulas y en todos se conoció el estándar de referencia (peso al nacer), la muestra contenía 28% de pequeños

para la edad gestacional. La prueba de estudio y el estándar de referencia son independientes entre sí. Dado la naturaleza del estudio la estimación ultrasonográfica antecede al conocimiento del peso fetal, así los ultrasonografistas que realizaron las mediciones biométricas fueron ciegos al estándar de referencia. Se definió un criterio preestablecido para la comparación de precisión de las fórmulas (15% del peso al nacer). **Aplicabilidad:** Los resultados de este estudio pudieran ser aplicables a embarazos únicos, de alto riesgo, que compartan características demográficas de la población en la que se realizó el estudio (Hospital Universitario de Pennsylvania). Es posible que variaciones en la proporción de pacientes de alto riesgo, proporción de fetos pequeños para la edad gestacional y configuraciones étnicas afecten el rendimiento diagnóstico de la fórmula. **Comentario:** Estudio con bajo riesgo de sesgo que evalúa la concordancia y rendimiento diagnóstico de diferentes fórmulas de estimación de peso fetal ultrasonográfica para predecir el peso al nacer. Su evaluación identifica una fórmula con mejor precisión y menor sesgo junto con mayor rendimiento para el diagnóstico de pequeño para la edad gestacional en una población seleccionada. Sin embargo, es importante hacer notar que variaciones en el espectro población estudiada pueden hacer variar el rendimiento diagnóstico de las fórmulas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burd I, Srinivas S, Paré E, Dharan V, Wang E. Is sonographic assessment of fetal weight influenced by formula selection? *J Ultrasound Med* 2009;28(8):1019-24.
2. Barker DJP. Long-term outcome of retarded fetal growth. In *Clinical Obstetrics and Gynecology*, Divon MY (ed.). Lippincott-Raven: Philadelphia, PA, 1997; 853-63.
3. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:80-9.
4. Baker PN, Johnson IR, Gowland PA, et al. Fetal weight estimation by echo-planar magnetic resonance imaging. *Lancet* 1994;343:644-5.
5. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.