

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA

## PRÁCTICA

Año LXIX

710

Mayo - Junio 2010

### EDITORIAL

**¿Vacuna VPH? ¿Por que no?**

Cristobal I

### REVISIÓN

**Avances en ecografía de la endometriosis**

García-Ajofrín C

**Factores ambientales relacionados con la etiopatogenia de la endometriosis**

Pintado V, Sotillo L, Paz L, Castro B, Hernández A

**Diagnostico preimplantacional. Características e indicaciones**

Sanz E, Arreo V, Díaz MV, Mozo Y, Alcobendas R

**TESA: Características e indicaciones**

Díaz V, Arreo V, Zarauza A, Hernandez R, Sanz E

### ARTÍCULO ORIGINAL

**Influencia del factor femenino en el fallo de fecundación en parejas esteriles sometidas a FIV/ICSI**

Gragera JA, Zapardiel I, Gijón J, Bajo JM

### CASO CLÍNICO

**Importancia del diagnostico y tratamiento intrauterino del bocio fetal hipotiroideo**

Martínez A, Raga F, Bonilla F

**Síndrome de dolor regional complejo. Parto vaginal en paciente usuaria de estimulación medular**

Zornoza V, Garrido RA, Luengo A, López C, Haya J

### TRIBUNA HUMANISTICA

**Animales sagrados, mitológicos, mágicos, mascotas de la fauna domestica y de convivencia o compañía**

Casares E







Revista de Formación  
Continuada. Fundada en 1936  
por el Sr. F. García Sicilia y el  
Dr. F. Luque Beltrán.  
Es propiedad de los  
profesores Bajo Arenas  
y Cruz y Hermida.

# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

**DIRIGIDA A:**  
Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

**INDEXADA EN:**  
IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,  
Embase Alert, Biosis, Sedbase

**CORRESPONDENCIA  
CIENTÍFICA Y CRÍTICA  
DE LIBROS:**  
Hospital Universitario Santa Cristina  
Cátedra de Obstetricia y Ginecología  
1ª planta. Edificio A.  
C/ Maestro Vives, 2  
28009 Madrid

**Correo electrónico:**  
[tokoginecologia@gmail.com](mailto:tokoginecologia@gmail.com)

**Periódicidad:**  
6 números al año

**Disponible en Internet:**  
[www.tokoginecologia.org](http://www.tokoginecologia.org)

**EDICIÓN**



Avda. Alfonso XIII, 158 - 28016 Madrid  
Telf: 91 353 39 92  
Fax: 91 345 13 13

**PUBLICIDAD**  
91 353 39 92  
[comercial@equium.es](mailto:comercial@equium.es)

**SUSCRIPCIONES**  
91 353 39 92  
[tokoginecologia@equium.es](mailto:tokoginecologia@equium.es)

**TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL**

|                                           |        |
|-------------------------------------------|--------|
| Profesionales                             | 52,75€ |
| Instituciones                             | 81,49€ |
| MIR y estudiantes                         | 41,55€ |
| IVA incluido. Precios válidos para España |        |
| Extranjero (sin IVA)                      | 91,39€ |

**PUBLICACIÓN AUTORIZADA**  
como soporte válido:  
Ref. SVR núm 117-R-CM

ISSN: 0040-8867

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958



# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

## DIRECTOR HONORÍFICO

J. Cruz y Hermida

## DIRECTOR CIENTÍFICO

J. M. Bajo Arenas

## EDITOR ASOCIADO

I. Zapardiel Gutiérrez

## SECRETARIO DE REDACCIÓN

F. J. Haya Palazuelos

## COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.  
Álvarez de los Heros, J.I.  
Balagueró Lladó, L.  
Balasch Cortina, J.  
Barri Ragué, P. N.  
Barrio Fernández, P. del  
Becerro de Bengoa, C.  
Bonilla Musoles, F.  
Bruna Catalan, I.  
Castelo-Branco, C.  
Carrasco Rico, S.  
Carreras Moratonas, E.  
Cabero Roura, A.  
Comino Delgado, R.  
Cortés Bordoy, J.  
Criado Enciso, F.  
Cristóbal García, I.  
Cuadros López, J.L.  
Díaz Recasens, J.  
Ezcurdia Gurpegui, M.  
Espuña Pons, M.  
Ferrer Barriendos, J.  
Florido Navío, J.  
Fuente Pérez, P. de la  
Fuente Ciruela, P. de la  
Fuente Valero, J. de la  
García Hernández, J. A.  
González González, A.  
Hernández Aguado, J.J.

Huertas fernández, M.A.  
Iglesias Guiu, J.  
Lailla Vicens, J. M.  
Lanchares Pérez, J. L.  
Lazon Lacruz, R.  
López García, G.  
López de la Osa, E.  
López Salvá, A.  
Manzanera Bueno, G.  
Martínez Pérez, O.  
Martínez-Astorquiza, T.  
Mercé Alberto, L. T.  
Miguel Sesmero, J. R. de  
Montoya Videsa, L.  
Novo Domínguez, A.  
Palcios Gil-Antuñano, S.  
Pérez - López, F. R.  
Pérez-Medina, T.  
Sabatel López, R.  
Sánchez Borrego, R.  
San Frutos Llorente, L.  
Tejerizo López, L. C.  
Troyanno Luque, J.  
Usandizaga Calpasoro, M.  
Usandizaga Elio, R.  
Vidart Aragón, J. A.  
Xercavins Montosa, J.  
Zamarriego Crespo, J.

## COMITÉ CIENTÍFICO DE HONOR

Abad Martínez, L.  
Berzosa González, J.  
Cabero Roura, L.  
Dexeus Trías de Bes, J.M.

Dexeus Trías de Bes, S.  
Escudero Fernández, M.  
Fabre González, E.  
Fernández Villoria, E.

Garzón Sánchez, J.M.  
González Gómez, F.  
Parrilla Paricio, J. J.  
Usandizaga Beguiristain, J. A.



# SUMARIO

AÑO LXIX ♦ MAYO - JUNIO 2010 ♦ NÚMERO 710

## EDITORIAL

### **¿Vacuna VPH? ¿Por que no?**

Cristobal I

## REVISIÓN

### **Avances en ecografía de la endometriosis**

García-Ajofrín C .....47

### **Factores ambientales relacionados con la etiopatogenia de la endometriosis.**

Pintado V, Sotillo L, Paz L, Castro B, Hernández A .....51

### **Diagnostico preimplantacional. Características e indicaciones**

Sanz E, Arreo V, Díaz MV, Mozo Y, Alcobendas R .....55

### **TESA: Características e indicaciones**

Díaz V, Arreo V, Zarauza A, Hernandez R, Sanz E .....60

## ARTÍCULO ORIGINAL

### **Influencia del factor femenino en el fallo de fecundación en parejas esteriles sometidas a FIV/ICSI**

Gragera JA, Zapardiel I, Gijón J, Bajo JM .....64

## CASO CLINICO

### **Importancia del diagnostico y tratamiento intrauterino del bocio fetal hipotiroideo**

Martínez A, Raga F, Bonilla F .....71

### **Síndrome de dolor regional complejo. Parto vaginal en paciente usuaria de estimulación medular**

Zomoza V, Garrido RA, Luengo A, López C, Haya J .....74

## TRIBUNA HUMANISTICA

### **Animales sagrados, mitológicos, mágicos, mascotas de la fauna domestica y de convivencia o compañía**

Casares E .....77



# CONTENTS

LXVIII YEARS ♦ MAY - JUNE 2010 ♦ NUMBER 710

## EDITORIAL

### **HPV vaccine, why not?**

Cristobal I

## REVIEW ARTICLES

### **Advances in ultrasound scan of endometriosis**

García-Ajofrín C .....47

### **Environmental factors related to the pathogenesis of endometriosis.**

Pintado V, Sotillo L, Paz L, Castro B, Hernández A .....51

### **Preimplantation genetic diagnosis. Characteristics and indications**

Sanz E, Arreo V, Díaz MV, Mozo Y, Alcobendas R .....55

### **TESA: Characteristics and indications**

Díaz V, Arreo V, Zarauza A, Hernandez R, Sanz E .....60

## ORIGINAL ARTICLES

### **Female factor influence in fecundation failure among couples underwent IVF/ICSI**

Gragera JA, Zapardiel I, Gijón J, Bajo JM .....64

## CASE REPORTS

### **Importance of the diagnosis and intrauterine treatment Of the foetal goiter hipotiroideo**

Martínez A, Raga F, Bonilla F .....71

### **Complex regional pain syndrome. Vaginal delivery in patient using spinal cord stimulation**

Zornoza V, Garrido RA, Luengo A, López C, Haya J .....74

## HUMANISTIC PLATFORM

### **Sacred animals, mythological, magic, pets of domestic animals and coexistence or company**

Casares E .....77



# NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

Los manuscritos enviados a TOKO-GINECOLOGIA PRÁCTICA deben hacer referencia a aspectos novedosos de la especialidad de Obstetricia y Ginecología y especialidades adyacentes que puedan suscitar el interés científico de los lectores. Pueden incluirse aspectos de la anatomía, fisiología, patología clínica (diagnóstica o terapéutica), epidemiología, estadística, análisis de costes, cirugía siempre dentro de la índole gineco-obstétrica.

Como normas generales, todos los manuscritos deberán presentarse en formato electrónico, confeccionados con el editor de textos Word (.doc), con espaciado 1,5 líneas, tamaño de letra 12 puntos tipo Arial o Times New Roman, y todos los márgenes de 3 cms. en los 4 bordes de la página. Todas las páginas del manuscrito deberán ir numeradas en su ángulo superior derecho. Todos los trabajos se estructurarán de la siguiente forma:

- 1ª Página: Título, Title (en inglés), Autores (primer apellido y nombre) separados por comas y con un máximo de 5 en cualquier tipo de artículo (a partir de 5 no se incluirán en la publicación), Filiación (centro de trabajo de los autores), Correspondencia (dirección completa y persona de correspondencia incluyendo un email válido que será el que se use para la comunicación con el comité editorial de la revista). Por último se debe indicar el TIPO de artículo (ver tipos más abajo).
- 2ª Página: Resumen (máximo 200 palabras, será claro y conciso. No se emplearán citas bibliográficas ni abreviaturas.), Palabras clave (mínimo 3 y separadas por puntos), Abstract (en inglés) y Key words (en inglés).
- 3ª Página: Comienzo del cuerpo del artículo

Los trabajos deben contener material original, aunque se contemple la posibilidad de reproducción de aquellos que, aún habiendo sido publicados en libros, revistas, congresos, etc., por su calidad y específico interés merezcan ser recogidos en la Revista, siempre y cuando los autores obtengan el permiso escrito de quién posea el *Copyright*.

Los trabajos serán enviados por correo electrónico a [tokoginecologia@gmail.com](mailto:tokoginecologia@gmail.com), que acusará el recibo del artículo para su valoración editorial. Tras la recepción, se comunicará la aceptación o rechazo del mismo al autor de correspondencia por email, así como los potenciales cambios o correcciones a realizar si fuese menester. En caso de aceptación en un tiempo adecuado se le enviará al mismo autor las galeras del artículo para su corrección y subsanación de errores, que deberá realizar en 48 horas, antes de la impresión del mismo.

## Tipos de artículos

- ORIGINALES: El resumen y abstract se dividirá en los siguientes apartados: Objetivos, Material y Métodos, Resultados y Conclusiones. El texto se dividirá en las siguientes: Introducción (Exposición de los objetivos de la investigación y la literatura al respecto, es una puesta al día del tema investigado), Material y Métodos (describir el tipo de estudio, pacientes, metodología empleada, el material y el análisis estadístico de los datos), Resultados (describir objetivamente los resultados obtenidos), Discusión (se debe comentar los resultados y relacionarlo con el estado del arte, explicar los por qué y llegar a conclusiones que respondan a los objetivos planteados inicialmente. No dar conclusiones no respaldadas por los resultados. Proponga recomendaciones o alternativas. Máximo 2500 palabras).
- REVISIONES: El resumen no es necesario que tenga estructura determinada, si bien puede estructurarse como un original. Del mismo modo el cuerpo del artículo en caso de ser una revisión sistemática irá estructurado como un original y en caso de ser una revisión de un tema concreto narrativa se estructurará como convenga al autor siempre con Introducción al inicio y Conclusiones o Discusión al Final. La intención es realizar una puesta al día de un tema determinado, con cierto carácter didáctico. Máximo 4000 palabras.



# NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

- **CASOS CLÍNICOS:** El resumen no tendrá estructura determinada. El artículo se estructurará del siguiente modo: Introducción, Caso Clínico (descripción concisa del caso), Discusión. Además debe contener entre 1-4 figuras que ilustren el caso. Máximo 1500 palabras.
- **TRIBUNA HUMANÍSTICA:** Se admitirán trabajos y ensayos, dentro de un contexto histórico, filosófico, social antropológico, artístico, etc., relacionado singularmente con las disciplinas obstétrico-ginecológicas, con la intención de enriquecer culturalmente las páginas de la revista. Máximo 3000 palabras.

## Agradecimientos

Se colocarán tras la Discusión, al acabar el cuerpo del texto. Aquí se deben incluir a las personas que han colaborado en algún aspecto del trabajo pero no en la redacción del manuscrito.

## Bibliografía

Seguirán las Normas de Vancouver para las citas. Las referencias en el texto se colocarán con números arábigos entre paréntesis y por orden de aparición. Sirvan los ejemplos siguientes:

### a) Revista, artículo ordinario:

De Maria AN, Vismara LA, Millar RR, Neumann A, Mason DT. Unusual echographic manifestations of right and left Heratmyxomas. Am J Med 1975;59:713-8.

Las abreviaturas de la revistas seguirán las características del Index Medicus.

### b) Libros:

Feigenbaum H. Echocardiography. 2ª Ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1976:447-59

## Tablas y Figuras

Se añadirán a continuación de la Bibliografía empezando una página nueva. En cada página se colocará una Tabla o Figura con su respectivo pie de Tabla o Figura, numerados según el orden de aparición en el texto (que es obligatorio) e indentificando las abreviaturas empleadas en las Tablas o las Figuras.

En caso de que la calidad o tamaño de las figuras haga que el manuscrito ocupe demasiado espacio para ser enviado por email, podrán enviarse las Figuras en archivos independientes, permaneciendo los pies de figuras en el manuscrito principal.

Deben tener una calidad suficiente para poder verse con claridad una vez impresas. Los formatos admitidos para las fotos son JPG (preferible) o GIF. Si es conveniente se puede añadir a la figura una flecha para indicar un aspecto relevante de la imagen.

Quienes deseen que las ilustraciones de sus trabajos se imprimen a color (en condiciones normales se imprimirán en escala de grises), una vez aceptado el artículo, deberán ponerse en contacto con la Editorial para presupuestar el cargo que ello conlleva.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA y no podrán ser reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que se au soporte, hoy existen y que puedan crearse en el futuro.



# EDITORIAL

## ¿VACUNA VPH, ¿POR QUE NO?

Con la aparición y comercialización de las vacunas profilácticas frente al VPH se ha creado una curiosa controversia que, en ocasiones, desde nuestro punto de vista, ha ido más allá de lo estrictamente científico y basado en la evidencia. La existencia de posiciones divergentes en muchos aspectos médicos y científicos es muy productiva para conseguir que evolucione nuestro saber, pero quizás en el campo de las vacunas por VPH hemos exagerado este principio.

Actualmente las vacunas frente a VPH están incluidas en el calendario vacunal, al igual que muchas otras, pero esto no ha hecho sino incrementar la polémica.

Dado que parece que si no estas incluido en alguna red social tipo Facebook o Twitter no existes, deberíamos, en primer lugar, fijarnos en la información existente en las llamadas nuevas tecnologías. Si en Google, el más famoso buscador de Internet, buscamos la vacuna del VPH (en castellano), encontraremos más de 750.000 páginas que hacen referencia a la misma. Sin embargo, si hacemos lo mismo con la vacuna de la Rubeola, mucho más antigua, vamos a encontrar unas 450.000 páginas. A modo de pulso de la información disponible en la red, queda claro que existe más información disponible y quizás también más polémica en lo referente a la vacuna del VPH.

Resultados o conclusiones similares se pueden sacar cuando buscamos las mismas vacunas en Wikipedia, la biblioteca pública más extendida en la red. No hay ninguna página específica de la vacuna de la Rubeola (nos lleva a la página de la Rubeola), pero si de la vacuna del VPH.

¿Que puede significar esto?. Desde nuestro punto de vista, somos nosotros, los propios médicos, los que hemos podido crear esta polémica de la vacuna del VPH en la población, por lo mucho que hemos difundido nuestras diferencias en el posicionamiento frente a la vacuna. Si hay partidarios de la vacuna y detractores de la vacuna, lo hemos convertido en un tema muy presente en nuestra sociedad, como lo demuestra su presencia y peso en Internet, y no siempre basado en aspectos científicos.

Desde el punto de vista de la información científica disponible en lo referente a eficacia y seguridad de las vacunas frente al VPH ocurre algo similar si intentamos compararlo con la evidencia disponible frente a otras vacunas. En cualquier biblioteca virtual, como por ejemplo Sciencedirect, podemos encontrar más de 2.500 artículos publicados en revistas científicas al teclear las palabras referidas a la eficacia de la vacuna ("vaccine efficacy HPV"). Si hacemos lo mismo con la eficacia de la vacuna frente a la Rubeola ("vaccine efficacy rubella"), el número de artículos es similar. Sin embargo, tenemos que tener en cuenta una serie de cosas: la vacuna de la rubeola tiene una historia mucho más larga que la del VPH, por lo que es lógico que se haya escrito más sobre ella; además, a poco que nos fijemos, se puede comprobar que las revistas donde se publica la eficacia del VPH son de gran prestigio, con muy altos factores de impacto; las publicaciones referentes a la vacuna de la rubeola no siempre siguen el rigor científico que siguen las de la vacuna del VPH, probablemente por estar escritos en países y revistas con menor rigor científico. Sine embargo, a pesar de toda la evidencia científica disponible, de gran rigor, seguimos dudando de la eficacia y seguridad de la vacuna del VPH y no así de la Rubeola, mucho menos discutida y, sin embargo, más ampliamente utilizada.



La vacuna del VPH ha demostrado que podría reducir anualmente hasta un 81% a 92% el número de casos de cáncer de cérvix. También se ha demostrado la potente inmunogenicidad que mantiene la vacuna frente al VPH con el paso de los años, así como los modelos matemáticos que predicen la protección más allá de 20 años.

Los estudios publicados también predicen y demuestran la protección cruzada frente a los otros tipos de VPH que causan cáncer además del 16 y el 18, y potencialmente contribuiría a una reducción adicional de entre un 8% y un 22%. La vacuna podría contribuir a una reducción significativa de la carga global de la enfermedad.

Los padres preguntan a los pediatras (o no) cuales son las siguientes vacunas que le corresponden a su hijo. Las apuntan en el calendario vacunal y se las ponen. Sin embargo, cuando llegamos a la vacuna del VPH empiezan todas las dudas. ¿Por que si ha demostrado claramente su eficacia y seguridad?.

Las estadísticas actuales indican que casi 60.000 mujeres en Europa desarrollan cáncer de cérvix cada año. El tratamiento puede llegar a requerir intervenciones quirúrgicas como la histerectomía que tienen un considerable impacto emocional en las mujeres. Además, casi 30.000 mujeres mueren a causa de esta enfermedad anualmente en Europa.

Por tanto, con toda la evidencia publicada, deberíamos dejar de lado nuestros deseos de protagonismo científico y aconsejar, al igual que hace la OMS y muchas otras instituciones, la vacunación sistemática de nuestra población.

Dr. Ignacio Cristobal García  
Servicio Obstetricia y Ginecología  
Hospital La Zarzuela. Madrid

## Revisión

# Avances en ecografía de la endometriosis

## *Advances in ultrasound scan of endometriosis*

**García-Ajofrín C**

Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario La Paz, Madrid

### RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad muy común que afecta a millones de mujeres en todo el mundo, ya sea en forma de endometriosis profunda como en forma de endometriomas ováricos. El diagnóstico de la endometriosis, sobre todo en el caso de la endometriosis profunda, ha sido llevado a cabo tradicionalmente realizando una inspección visual de la pelvis mediante laparotomía o cirugía laparoscópica. Sin embargo en los últimos años se han producido importantes avances en las técnicas de imagen que han convertido a la ecografía transvaginal en método diagnóstico de elección de endometriosis pélvica profunda. En este estudio se hará una revisión sistemática de la literatura para intentar describir los avances en ecografía para el diagnóstico de esta enfermedad.

### PALABRAS CLAVE

Endometriosis. Ecografía transvaginal. Endometriomas.

### ABSTRACT

Endometriosis is a common disease affecting millions of women worldwide, as deep pelvic endometriosis or ovarian endometriomas. The diagnosis of endometriosis has traditionally been established by visual inspection of the pelvis, at the time of laparoscopy or laparotomy. During the last years, transvaginal sonography remains the first-line imaging technique for diagnosis and assessing deep pelvic endometriosis. The aim of this review is to evaluate systematically the published literature concerning the role of ultrasound in the diagnosis of endometriosis.

### KEYWORDS

Endometriosis. Transvaginal sonography. Ovarian endometriomas.

### INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad que afecta a millones de mujeres en todo el mundo. La prevalencia de la enfermedad es muy variable, pero se estima que más de 1,5% de mujeres podrían estar afectadas (1). La endometriosis se define por la presencia de tejido endometrial fuera del útero. Una forma de endometriosis es la adenomiosis, definida como la presencia de tejido endometrial en el miometrio. Clínicamente se presenta con dolor pélvico como dismenorrea, dispareunia, disuria, disquecia o dolor pélvico sin relación con el ciclo menstrual. También es una enfermedad que puede ser descubierta durante el estudio de la paciente que va a ser sometida a técnicas de reproducción asistida por esterilidad o infertilidad.

Existen tres tipos de lesiones endometriósicas: endometriosis superficial (ovárica y/o peritoneal), endometriomas ováricos y endometriosis pélvica profunda (EPP). La EPP se define histológicamente cuando las lesiones endometriósicas infiltran el peritoneo más de 5 mm (2). La EPP, que frecuentemente se asocia a lesiones ováricas y peritoneales, puede afectar a los ligamentos uterosacros, fondo de saco de Douglas, vagina, recto y ocasionalmente a la vejiga. La EPP es la responsable de los síntomas tradicionalmente asociados a la endometriosis. La exploración clínica rutinaria es insuficiente para el diagnóstico y evaluación de la extensión de la EPP (3).

La EPP puede ser evaluada mediante varias técnicas de imagen que incluyen ecografía transvaginal (ETV), ecografía transrectal (ETR), endoscopia rectal y resonancia magnética nuclear (RMN). Estas técnicas han permitido que se pueda realizar un diagnóstico preoperatorio de la enfermedad y poder adoptar la mejor estrategia quirúrgica para cada caso (4). La ETV se ha convertido en los últimos años en la primera técnica de imagen a realizar en el estudio de la EPP, dada su accesibilidad, su elevada relación coste-efectividad y la gran aceptación de esta técnica de imagen por parte de las pacientes. ETV ha sido tradicionalmente la técnica de elección en el diagnóstico de endometriomas ováricos y endometriosis vesical (5), pero muchos estudios durante los últimos años han destacado el valor de ETV en el diagnóstico y manejo de la EPP (3).

### CORRESPONDENCIA:

**Dra. Cristina García-Ajofrín;**

Dirección: C/ Badalona, 4, 28034 Madrid

Tel: 686 10 40 24

e-mail: cristinagajofrin@gmail.com

**Avances en ecografía de la EPP**

Podemos clasificar la EPP según su localización de la siguiente manera:

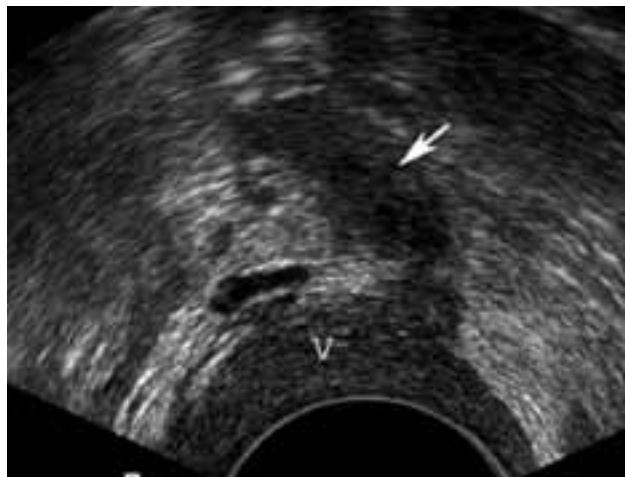
1. Endometriosis del compartimento anterior: afecta a vejiga, uretra o ligamento redondo
2. Endometriosis del compartimento posterior: afecta a tabique recto vaginal, uterosacros, torus uterino, fondo de saco vaginal o sigma.
3. Endometriosis del compartimento lateral: afecta uréter, fosa ovárica o pared pélvica.
4. En nuestra experiencia la afectación más frecuente es la del compartimento posterior, siendo los uterosacros y el torus uterino los más frecuentemente involucrados (6).

Para llevar a cabo el diagnóstico ecográfico se utiliza ecografía transabdominal y ETV con Doppler color. Es importante haber preparado previamente a la paciente con un laxante y con un enema para eliminar residuos fecales y gases presentes en recto y sigma que puedan interferir en el diagnóstico. Además de útero y ovarios se debe visualizar detalladamente el fondo de saco vesicouterino, fondo de saco de Douglas, colon (recto, sigma, apéndice, ciego e intestino delgado), área retrocervical (ligamentos uterosacros, torus uterino y fórnix vaginal posterior) y tabique rectovaginal.

El examen comienza con la evaluación transabdominal de la pelvis para identificar el apéndice, ileo terminal y segmento proximal de sigma que son inaccesibles mediante sonda vaginal (4).

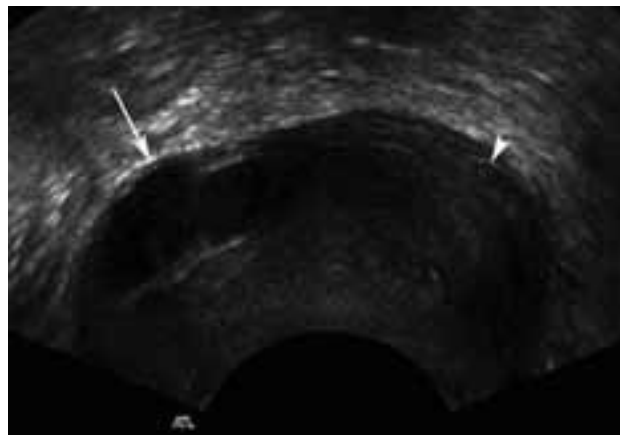
A continuación el examen se completa mediante la ETV. Tras evaluar útero y ovarios, desplazando la sonda hacia la cara posterior entre 30° y 60° podemos visualizar el compartimento posterior. El diagnóstico de EPP se basa en criterios morfológicos que varían según la localización de la lesión (3).

El ligamento uterosacro se considera afectado cuando es visible por ecografía y se puede apreciar un nódulo (regular o con márgenes estrellados) o una línea hipoeoica engrosada con márgenes regulares o irregulares. Cuando el ligamento uterosacro es visible y se puede diferenciar de las estructuras adyacentes, su grosor se puede medir en su parte proximal, cerca de su inserción en el cuello del útero (Figura. 1)



**Figura 1-** Corte transversal con sonda transvaginal de una mujer de 29 años con endometriosis en los ligamentos uterosacros. El ligamento uterosacro izquierdo está engrosado (flecha) y es visible justo detrás de la vagina normal

Se sospecha que existe afectación de la vagina cuando el fórnix vaginal posterior está engrosado con o sin áreas quísticas anecoicas. En este caso es útil introducir 50-60 ml de gel ecográfico en la vagina para distender las paredes (7). Esto permite saber qué nódulos están infiltrando las paredes de la vagina y cuáles están simplemente adheridos (4). (Figura. 2).



**Figura 2-** Corte longitudinal con sonda transvaginal en una mujer de 32 años con endometriosis vaginal. El fórnix vaginal posterior derecho está engrosado, con áreas quísticas anecoicas (flecha). El aspecto normal del fórnix vaginal posterior se aprecia a la derecha de la imagen (cabeza de flecha)

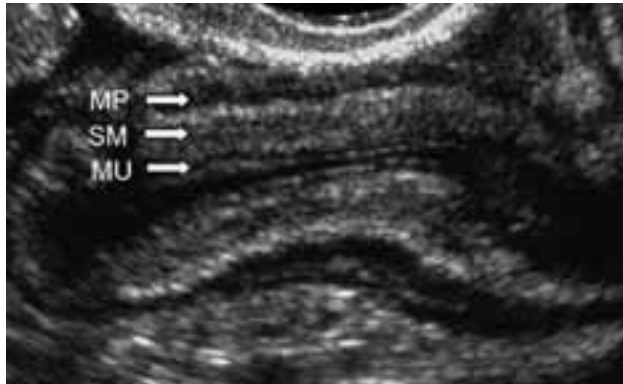
El rectosigma está afectado cuando podemos ver una masa irregular hipoeoica penetrando en la pared intestinal (Figura 3) que distorsiona por completo la imagen ecográfica normal del recto: línea hiperecoica (serosa), dos líneas hipoeoicas separadas por una fina línea hiperecoica (capas interna y externa de la muscular propia), una línea hiperecoica (submucosa), una línea hipoeoica (muscularis mucosa) y una línea hiperecoica (interfase entre la mucosa y la luz del recto) (Figura 4). En un principio sólo afecta a la serosa, pero a medida que avanza la enfermedad, implica a la submucosa y a la mucosa rectal.



**Figura 3-** Nódulo sólido, irregular, hipoeoico, infiltrando la pared anterior del recto hasta la submucosa (flecha). Aprecie que la mucosa y la submucosa están interrumpidas por el nódulo

El tabique rectovaginal está afectado cuando un nódulo o masa aparece debajo del plano horizontal que pasa a través del borde inferior del labio posterior del cuello uterino (debajo del peritoneo).

Se puede considerar que el fondo de saco de Douglas está completamente obliterado cuando útero, anejos y rectosigma están juntos, sin poderse visualizar peritoneo.



**Figura 4-** Recto normal con sus capas. Muscular propia (MP); submucosa (SM); y mucosa (MU)

Los implantes endometriales del compartimento anterior se pueden visualizar moviendo la sonda hacia el pubis, lo cual posibilita la inspección del espacio entre la superficie anterior del útero y la vejiga. El tabique vesicouterino es la zona más frecuentemente afectada en este compartimento. La afectación de la vejiga se sospecha cuando aparece un nódulo/quiste hipoeoico o isoecoico en la pared vesical o en el tabique vesicouterino.

También se utiliza la ecografía transrectal y la endoscopia en el diagnóstico y manejo de estas pacientes, sobre todo en el caso de EPP intestinal y del compartimento posterior. Sin embargo, algunos estudios como el de Piketty M. (2009) (2) han llegado a la conclusión que los resultados son similares que usando ETV, y dado que la ETV es menos invasiva y mejor aceptada por las pacientes que la ETR, recomiendan la ETV como método de primera elección en el diagnóstico de estas pacientes asociando la RMN.

En otros estudios como el de Abrao MS (2007) (8), se ha comparado la ETV con la RMN y la exploración física en el diagnóstico de la EPP llegando a la conclusión de que, aunque el primer paso diagnóstico es siempre la exploración física de la paciente, la ETV tiene mejor sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud en casos de EPP retrocervical y rectosigmoidea que la RMN y la exploración física (Tabla 1).

| Site          | Method               | Sensitivity  | Specificity  | PPV          | NPV          | Accuracy      |
|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Recto-sigmoid | TVUS                 | 98,1%(53/54) | 98,1%(53/54) | 100%(53/53)  | 98%(50/51)   | 99%(103/104)  |
|               | MRI                  | 83,3%(45/54) | 83,3%(45/54) | 97,8%(45/46) | 84,4%(49/58) | 90,3%(94/104) |
|               | Vaginal-digital exam | 72,2%(39/54) | 72,2%(39/54) | 62,9%(39/62) | 64,2%(27/42) | 63,4%(66/104) |
|               | P-value              | <0.0001      | <0.0001      | <0.0001      | <0.0001      | <0.0001       |
| Retrocervical | TVUS                 | 95,1%(39/41) | 95,1%(39/41) | 98%(39/40)   | 97%(62/64)   | 97%(101/104)  |
|               | MRI                  | 76%(31/41)   | 76%(31/41)   | 61%(31/51)   | 81%(43/53)   | 71%(74/104)   |
|               | Vaginal-digital exam | 68,3%(28/41) | 68,3%(28/41) | 45,1%(28/62) | 69%(29/42)   | 54,8%(57/104) |
|               | P-value              | <0.0001      | <0.0001      | <0.0001      | <0.0001      | <0.0001       |

**Tabla 1-** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (PPV), valor predictivo negativo (NPV) y exactitud de la ETV, tacto vaginal y RMN en el diagnóstico de endometriosis profunda retrocervical y rectosigmoidea en 104 pacientes sometidas a laparoscopia. (8)

### Avances en ecografía de la endometriosis ovárica

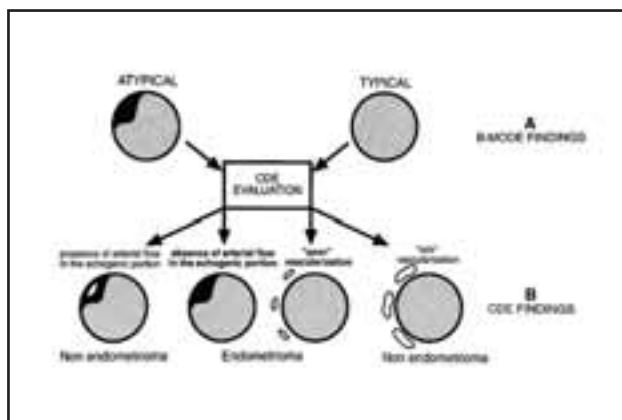
La ecografía ha sido tradicionalmente el método diagnóstico de elección para la endometriosis ovárica. El ovario puede estar afectado sólo superficialmente, o puede formarse un quiste conocido como endometrioma.

Para el diagnóstico de endometriomas se usa la ETV, pero siempre debe ser suplementada con la ecografía transabdominal ya que las grandes masas pélvicas pueden no verse con la ETV (9).

La imagen ecográfica típica del endometrioma es una imagen quística (hipoeoica o anecoica), homogénea, sin proliferaciones papilares y que se puede delimitar claramente del parénquima ovárico. En los últimos años se han publicado estudios que utilizan la ecografía con doppler color o power doppler para diferenciar los endometriomas de otras masas ováricas (10, 11). Sugieren que una imagen quística homogénea sin proliferación papilar asociada a una baja vascularización, o una imagen quística homogénea con una parte

ecogénica en la cual no se detecta flujo, son hallazgos que indican la presencia de endometriomas (Figura 5). Un quiste se define como poco vascularizado cuando sólo podemos visualizar con doppler color de dos a cuatro señales en toda la pared del quiste. El índice de pulsatilidad (IP) medio en quistes endometriósicos fue de 0.88 (rango de 0.36-2.28) y de 0.90 en quistes no endometriósicos (rango de 0.31-4.21). El índice de resistencia (IR) medio en quistes endometriósicos fue de 0.57 (0.33-0.96) y de 0.52 (0.25-1.05) en no endometriósicos. También se ha relacionado la presencia de vascularización alrededor del endometrioma con la existencia de dolor pélvico, demostrando que las pacientes sintomáticas tienen un menor IP en comparación con las pacientes asintomáticas.

En otros estudios (9) se ha utilizado la ecografía en tres dimensiones para el diagnóstico de endometriomas observándose un quiste homogéneo con una cápsula fibrosa engrosada y un nódulo ecodenso en la pared del quiste (Figura 6).



**Figura 5-** Algoritmo diagnóstico propuesto por Guerriero S. para el diagnóstico de masas anexiales. Usando ecografía en modo B, un endometrioma se diagnostica con una imagen hipoecoica, homogénea sin proliferaciones papilares (A, Typical Findings). Si llevamos a cabo la misma exploración con Doppler color, un endometrioma es diagnosticado cuando encontramos una imagen del grupo B asociada a baja vascularización o a una imagen ecogénica sin visualizarse flujo



**Figura 6-** Imagen en tres dimensiones de un endometrioma, observándose las características morfológicas clásicas: Textura homogénea en el interior del quiste, una cápsula fibrosa engrosada y un nódulo ecodenso en la pared del quiste

## CONCLUSIONES

En los últimos años se han producido importantes avances ecográficos que han llevado a la ecografía transvaginal a convertirse en el método diagnóstico de elección en endometriosis profunda. La ETV puede aportar a los especialistas muchos datos relevantes para definir la mejor estrategia terapéutica para cada paciente, ya sea quirúrgica o conservadora. Por ello es fundamental la interacción y el entendimiento entre radiólogos y ginecólogos para abordar cada caso multidisciplinariamente lo que conlleva al beneficio de la paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 630-634.
- Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische AE, Roseau G, Leconte M, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Human Reproduction* 2009; 24: 602-607.
- Bazot M, Daraï E. Sonography and MR imaging for the assessment of deep pelvic endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2005; 12: 178-185.
- Orlando Gonçalves M, Dias JA, Podgaec S, Averbach M, Abrao MS. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 104: 156-160.
- Bazot M, Malzy P, Cortez A, Roseau G, Amouyal P, Daraï E. Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 994-1001.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Roberto Rodríguez, Médico Adjunto del servicio de ecografía del Hospital Universitario La Paz el aporte de bibliografía muy valiosa para realizar este trabajo.

Agradezco al Dr. Antonio González, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario la Paz el haber facilitado a mis compañeros y a mí la asistencia a este curso de doctorado que ha culminado con la realización de este trabajo.

- <http://www.sego.es/content/microsites/30sego/ponencias/1380.html>
- Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, Virgilio B, Angioni S, Melis GB. Diagnostic value of transvaginal "tenderness-guided" ultrasonography for the prediction of location of deep endometriosis. *Human Reproduction* 2008; 23: 2452-2457.
- Abrao MS, Orlando Gonçalves M, Dias JA, Podgaec S, Chamie LP, Blasbag R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Human Reproduction* 2007; 22: 3092-3097.
- Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Deb S. Three-dimensional ultrasonography characteristics of endometriomata. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 718-724.
- Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risavanto A, Lai MP, Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. *Human Reproduction* 1998; 13: 1691-1695.
- Alcázar JL. Transvaginal colour Doppler in patients with ovarian endometriomas and pelvic pain. *Human Reproduction* 2001; 16: 2672-2675.

## Revisión

# Factores ambientales relacionados con la etiopatogenia de la endometriosis

## *Environmental factors related to the pathogenesis of endometriosis*

**Pintado V, Sotillo L, Paz L, Castro B, Hernández A**

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario la Paz. Madrid

### RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad ginecológica que afecta frecuentemente a mujeres en edad reproductiva. Hoy en día continúa siendo una entidad enigmática de causa desconocida. Desde el punto de vista etiológico se han propuesto varias teorías para intentar explicar el origen de la enfermedad: la teoría de la menstruación retrógrada es la más aceptada. En los últimos años ha adquirido mayor relevancia el origen multifactorial, resultado de la contribución de factores inmunológicos, genéticos y ambientales. El incremento de la incidencia de endometriosis en países industrializados ha relacionado determinados tóxicos ambientales, como la dioxina y difenilos policlorados, con el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, se desconoce el mecanismo patogénico por el cual se produce dicha relación. El objetivo de este artículo es revisar la literatura que relaciona los factores ambientales derivados de la contaminación con la etiopatogenia de la endometriosis.

### PALABRAS CLAVE

Endometriosis. Etiopatogenia. Dioxina. Difenilos policlorados.

### ABSTRACT

Endometriosis is a common gynecological disease affecting women of reproductive age. Today, its etiology remains a mystery. Several hypotheses have been proposed to explain its origin with retrograde menstruation being the most accepted theory. In recent years it has been speculated that endometriosis is due to a multifactorial origin, from the contribution of immunological, genetic and environmental factors. The increasing incidence of endometriosis in industrialized countries has been linked to certain environmental toxins such as dioxin and polychlorinated biphenyls in the development of the disease. However, the pathogenic mechanism of this association is unknown. The objective of this paper is to review the literature related to the association between exposure to environmental contaminants and endometriosis.

### KEYWORDS

Endometriosis. Pathogenesis. Dioxin. Polychlorinated biphenyls.

### INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad enigmática cuya patogenia continúa siendo, hoy en día, de causa desconocida. Se caracteriza por la "presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina". Este endometrio ectópico, dependiente de estrógenos, se compone de glándulas y estroma. Resulta difícil establecer la prevalencia de la endometriosis debido a su dificultad en el diagnóstico y a la gran variabilidad de las características de la población estudiada. Para realizar el diagnóstico se necesita un procedimiento invasivo como es la laparotomía – laparoscopia, además de confirmarse con la anatomía patológica. Estos métodos se realizan en un grupo pequeño de mujeres por lo que resulta muy limitado establecer con certeza la prevalencia de la endometriosis. Se estima que afecta aproximadamente entre un 5 - 10% de las mujeres en edad reproductiva, aunque varía según los diversos autores (5,6). Existen varias teorías que intentan explicar el origen de la enfermedad: metaplasia celómica, desarrollo a partir de restos embrionarios, menstruación retrógrada, diseminación linfática y vascular, teoría de la inducción, disfunción inmunológica y el trasplante iatrogénico durante la cirugía (7). La teoría de la menstruación retrógrada es la más aceptada: se basa en el transporte de células endometriales durante la menstruación de forma retrógrada, su implantación en el peritoneo y el posterior desarrollo de endometriosis. Sin embargo, este fenómeno se presenta en aproximadamente un 90% de las mujeres mientras que la prevalencia de la endometriosis es mucho menor. Por lo que se cree que otros factores, incluyendo la exposición a tóxicos ambientales, contribuyen con el desarrollo de la enfermedad. El incremento de la incidencia de endometriosis en países industrializados ha establecido la hipótesis de que determinados tóxicos ambientales derivados de la contaminación podrían estar implicados en la etiopatogenia de la enfermedad. En concreto, Bélgica posee uno de los niveles más altos de dioxinas de todo el mundo, coincidiendo con la alta prevalencia de endometriosis en este país (8).

Las dibenzo-p-dioxinas policlorados, comúnmente llamadas dioxinas, y los difenilos policlorados (PCBs) son productos químicos organoclorados resultado de la combustión y fabricación de productos químicos industriales. Presentan una alta difusión ambiental y, en el caso de los PCBs, la legislación actual limita su uso dentro de la UE y su fabricación esta prohibida desde 1977 en los EEUU y desde 1983 en Alemania.

### CORRESPONDENCIA:

**Verónica Pintado Muñoz;**

Dirección: Avda. Madrid 21 portal 3, 4º A. 28100

Alcobendas. Madrid

e-mail: vpintado1@hotmail.com

Las vías de acceso de estos tóxicos en humanos son la inhalación y, principalmente, la dieta (9,10). Son productos resistentes a la degradación y de naturaleza lipofílica, pudiendo producir una bioacumulación tanto en la cadena alimentaria como en el organismo (11). La 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina, también denominada TCDD o simplemente dioxina, es una de las sustancias tóxicas más potente utilizadas con animales de experimentación así como, una de las más estudiadas en los últimos años. El mecanismo de conexión entre estos contaminantes y la endometriosis no está bien definido pero se sospecha que podría ser el resultado de efectos sobre factores de crecimiento, inmunológicos y endocrinos. Se han propuesto múltiples teorías sobre la fisiopatología de la enfermedad, aunque todavía sigue siendo una tarea difícil de resolver. Por un lado es probable que exista una cierta acción depresora sobre el sistema inmunológico disminuyendo la acción de macrófagos y células natural killer (NKC) (12), de manera que se reducirían las funciones citotóxicas frente a las células endometriales ectópicas. Desde el punto de vista endocrino desde hace años se conoce que la exposición a estradiol parece aumentar el riesgo de endometriosis mientras que por el contrario la exposición a progesterona disminuye el riesgo de desarrollar la enfermedad. Por último cabe destacar, que actualmente, está adquiriendo mayor relevancia el efecto que podrían ejercer frente a unas determinadas enzimas que median el recambio de la matriz extracelular denominadas metaloproteinasas (MMPs): el endometrio presenta ciclos regulados por los esteroides ováricos que permiten una reparación y remodelación continua. Las MMPs median este recambio a través de hormonas, factores de crecimiento, citoquinas...etc., al igual que su función puede ser bloqueada por inhibidores tisulares específicos como los TIMPs. La capacidad del endometrio ectópico para invadir el tejido peritoneal se asemeja al comportamiento de las células cancerosas, es decir, que las células endometriales que llegan al peritoneo según la teoría de la menstruación retrógrada, necesitan de unas características específicas para ser capaces de invadir el tejido peritoneal.

En condiciones normales el nivel más alto de las MMPs ocurre durante la fase proliferativa dominada por los estrógenos y, sin embargo, su expresión es casi inexistente durante la fase secretora dependiente de progesterona. Por el contrario en estudios posteriores se ha demostrado que la expresión de los TIMPs aumenta en presencia de la progesterona. Se especula que la capacidad de la progesterona para bloquear las funciones de las MMPs está comprometida en pacientes con endometriosis. Esto podría explicarse por la acción de los tóxicos ambientales a nivel celular como por ejemplo, alterando la regulación y/o expresión de los receptores de la progesterona, provocando así una disminución a la acción de ésta y una persistencia en la expresión de las MMPs (13,14). Está descrito en la literatura que las dioxinas actúan a nivel biológico a través de una proteína intracelular denominada receptor de dioxina (AhR, Aryl hydrocarbon Receptor). El AhR es un factor de transcripción activado por unión ligando que media los efectos biológicos de la TCDD. Este receptor está involucrado en la expresión de genes que codifican proteínas implicadas en la detoxificación de sustancias del organismo (15), por lo que, también se ha planteado el estrés oxidativo como parte de la acción biológica de las dioxinas. En resumen, múltiples hipótesis se han propuesto para comprender el mecanismo biológico por el cual los tóxicos ambientales influyen en el desarrollo de la enfermedad pero, actualmente, sigue siendo desconocido.

Mayoritariamente podemos encontrar en la literatura estudios epidemiológicos descriptivos en humanos (principalmente estudios de casos y controles) y experimentales en animales. A continuación se revisan los resultados y conclusiones hasta los que se han llegado hoy

en día: el pequeño tamaño de muestra, las cuestiones metodológicas dentro de los distintos estudios y otros sesgos que se desarrollarán más adelante explican la variabilidad de los resultados encontrados.

## EVIDENCIA CIENTÍFICA

La primera vez que se observó la relación entre TCDD y endometriosis fue en 1993, Riet et al. (16) encontraron una asociación significativa dosis-dependiente en la incidencia y gravedad de endometriosis en una colonia de monos Rhesus expuestos durante cuatro años a la 2,3,7,8-TCDD. A partir de entonces se consideró la posibilidad de que existiera tal enlace, por lo que ese trabajo fue el punto de inicio de las múltiples investigaciones realizadas en años posteriores. Una reevaluación posterior del estudio inicial donde se midieron los niveles en suero de TCDD y otros PCBs en monos Rhesus tras finalizar trece años de exposición, no encontró datos concluyentes a favor de la relación entre la gravedad y la incidencia de endometriosis y los niveles de TCDD en sangre, pero sí se observó asociación para PCB-126 y PCB-77 (PCBs similares a la dioxina) (17). Sin embargo, en un estudio posterior con primates que estuvieron expuestos durante seis años a distintas dosis de un tipo de PCB (el Aroclor 1254), no halló relación entre la dosis expuesta al tóxico y la gravedad e incidencia de la endometriosis (18). Una de las posibles hipótesis del porqué de la variabilidad en los resultados, podría explicarse porque la endometriosis necesita un periodo de latencia mínimo, entre exposición y desarrollo de la enfermedad. Además los tóxicos ambientales utilizados son distintos para cada estudio, siendo éstos algunos de los motivos por los cuales en ciertos estudios experimentales con animales no se llegue a encontrar una evidencia concluyente. Por último, destacar un estudio realizado con monos macacos, en los que después de ser sometidos a un autotransplante de tejido endometrial en el peritoneo, se les expuso a TCDD durante un año, tras el cual, se encontró una asociación entre dosis expuesta a TCDD y supervivencia y tamaño de los trasplantes. Además, en este modelo experimental se midieron los niveles de IL-6 y, se observó una disminución en los niveles circulantes dosis-dependiente a los seis meses de exposición aunque al año sólo se encontró en el grupo con la dosis de mayor exposición. Con este trabajo se refleja que la TCDD interactúa de alguna manera con el sistema inmunológico favoreciendo así el desarrollo de la endometriosis (19).

Por otro lado, estudios realizados en modelos con ratones han demostrado asociación entre la exposición a dioxina y endometriosis (20,21). En estos estudios experimentales cabe destacar que se han encontrado datos que relacionan la TCDD con las hormonas esteroideas en el desarrollo de la enfermedad. Kitajima et al., realizaron un modelo experimental en ratones en el que pretendían examinar el efecto de la exposición a TCDD y al 17 beta estradiol en el crecimiento de la endometriosis así como, la expresión de los receptores de estrógenos en el tejido endometrial. Se observó un incremento significativo en el grosor, altura y proliferación de los implantes para la exposición a estrógenos y no para la co-exposición a estrógenos y TCDD. Por otro lado, se demostró el aumento de receptores de estrógenos a nivel luminal para la exposición a TCDD (22). Estos resultados indicaron que la TCDD no aumentaba a corto plazo el crecimiento de las lesiones de endometriosis pero que probablemente el efecto de la TCDD sobre los esteroides ováricos dependería de una alguna interacción a nivel celular, como por ejemplo, a través del AhR. Más tarde, se comprobó también la disminución en la expresión de receptores de progesterona tras la exposición a TCDD (23), confirmando algunas de las hipótesis ya establecidas sobre la posible fisiopatología que ejercen los tóxicos

ambientales en el desarrollo de endometriosis. Otros modelos en ratones demostraron al igual que en los estudios con primates la necesidad de un periodo de latencia para desarrollar la enfermedad (24).

Aunque se conocen las limitaciones que ofrecen los modelos experimentales en animales, son hoy en día una fuente de hipótesis para estudios epidemiológicos posteriores y un medio muy útil para intentar investigar in vivo el impacto de la exposición a los tóxicos ambientales.

Por otro lado, se encuentran los estudios epidemiológicos en humanos, de cohortes y, más frecuentemente de casos y controles. Existen resultados contradictorios y de difícil interpretación debido a la distinta metodología empleada, las diferentes sustancias detectadas, el pequeño tamaño muestral, los posibles errores de clasificación al identificar los controles, la dificultad en el diagnóstico, el poco conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, las distintas dosis de exposición...etc. ; muchos de estos factores no son controlables por lo que es difícil encontrar una asociación consistente entre la relación de los tóxicos ambientales con la endometriosis. El método utilizado en la mayoría de estos estudios para detectar la exposición consiste en medir los niveles de los diferentes tóxicos en sangre. Generalmente las dioxinas se encuentran en el ambiente formando una serie de mezclas, las cuales contienen diversas sustancias con distinto grado de toxicidad. Para poder expresar la toxicidad global y evaluar mejor la exposición a estos componentes se creó el término de equivalente tóxico (TEQ). El concepto de equivalente tóxico otorga un valor de toxicidad a los compuestos menos tóxicos en función de la dioxina más tóxica, la TCDD. Para calcular el equivalente tóxico total (TEQ) de una mezcla de dioxinas, se multiplica la cantidad de cada compuesto tóxico por su Factor de Equivalencia Tóxica (TEF) y a continuación se suman los valores obtenidos. El valor TEQ es uno de los métodos más frecuentes que se utilizan a la hora de analizar la exposición a los diversos componentes ambientales. En la mayoría de estos estudios se compara el nivel de tóxicos en sangre entre los casos y los controles, pero es lógico pensar que el nivel de exposición actual puede que no guarde relación con el nivel de exposición que se produjo en un determinado momento y que indujo el desarrollo de endometriosis. Otra cuestión importante es que a la hora de valorar los resultados de los diferentes trabajos, la mayoría de ellos encuentran odds ratios y riesgos relativos elevados, sin embargo el intervalo de confianza suele abarcar el valor nulo por lo que los datos no son estadísticamente significativos. A continuación se reflejan los datos más destacables encontrados en estos trabajos.

La mayor exposición a TCDD se dio en 1976 tras la explosión de una planta química en Seveso (Italia), provocó la liberación de altas concentraciones de TCDD a la atmósfera. A raíz de este suceso se elaboró el mayor estudio de cohorte realizado sobre los tóxicos ambientales que existen en la actualidad (25). Después de veinte años de seguimiento tras el accidente se intentó demostrar la relación entre la exposición a TCDD y el desarrollo de endometriosis. Se utilizaron los sueros que habían sido almacenados tras la exposición y se incluyeron finalmente 601 mujeres. Los casos se identificaron como aquellas pacientes que habían confirmado quirúrgicamente la enfermedad o que aportaban una ecografía compatible con el diagnóstico de endometriosis, mientras que, se consideraron controles las mujeres que tenían una cirugía sin evidencia de endometriosis, si presentaban una ecografía normal o aquellas que no tenían síntomas o signos compatibles con la enfermedad. Al final del trabajo no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos y se concluyó que, probablemente, debido a errores en la mala clasificación de los grupos se había subestimado la enfermedad.

Comentar que en los diversos estudios de casos y controles realizados hasta el momento, algunos de los más recientes no encuentran diferencias estadísticamente significativas (26-28) y, en los que sí las hallan (29-31), la potencia estadística es pequeña o los datos son difíciles de comparar ya que las sustancias analizadas son distintas y la metodología empleada diversa, por lo cuál los resultados no pueden considerarse concluyentes.

Cabe destacar que, en los últimos años se está intentando identificar determinados genes que favorezcan o protejan de la exposición a factores ambientales. En un estudio reciente se ha relacionado la presencia de un determinado polimorfismo genético del citocromo P450 con la reducción del riesgo para la endometriosis avanzada en mujeres con niveles altos de dioxina en suero (32).

Por último, mencionar que existen diversos estudios in vitro que relacionan la exposición a la TCDD y el estradiol con determinadas citoquinas, como la IL8, intentando explicar el posible mecanismo inflamatorio que se produce durante el desarrollo de la enfermedad (33).

## CONCLUSIÓN

Se conoce que la exposición a TCDD y PCBs puede alterar a nivel inmunológico y endocrino las funciones del sistema reproductor femenino y que, por lo tanto, en última instancia afectaría al desarrollo de la endometriosis. Los estudios experimentales con animales sugieren que la exposición a estos tóxicos ambientales se relaciona con la etiopatogenia de la enfermedad sin embargo, los trabajos publicados en humanos aportan datos contradictorios y hasta la fecha no existe ningún estudio con la suficiente potencia estadística que haya encontrado una asociación consistente. Otro dato a tener en cuenta es que las concentraciones de estas sustancias medidas en el suero pueden que no reflejen por completo el impacto que producen en los tejidos, así como tampoco la carga corporal total presente en el organismo. Por otro lado, no todas las mujeres expuestas a estos contaminantes desarrollan endometriosis por lo que además de que debe de existir una relación dosis-respuesta a la exposición a las dioxinas aún sin determinar, ciertas variaciones genéticas deben de aportar una susceptibilidad innata al desarrollo de la endometriosis así como una protección a la misma. Para finalizar, se puede concluir, que los resultados que tenemos hoy en día derivados de estudios con animales y humanos sugieren la posible relación entre los factores ambientales y la etiopatogenia de la endometriosis pero que actualmente no disponemos de la suficiente evidencia para afirmar que exista tal relación. La pregunta que nos podríamos plantear sería esta: ¿son realmente los contaminantes ambientales un factor de riesgo epidemiológico o una de las posibles causas del desarrollo de la endometriosis?

## AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos a las doctoras: Mar Gil, María Calomarde, Laura Blasco y Blanca Paredes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Birnbaum LS, Cummings AM. Dioxins and Endometriosis: A Plausible Hypothesis. *Environ Health Perspect* 2002; 110(1): 15-21
- García M, Olartecochea B, Royo P, Aubá M, López G. Endometriosis. *Rev Med Univ Navarra* 2009; 53(2):4-7.
- Remolú J, Bellver J, Bosh E, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Mc Graw Hill, 2008.
- Augé L, Jofré F. Endometriosis: Fundamentos Etiopatogénicos, Diagnóstico y Tratamiento. Corpus, 2006.
- Eskenazi B, Warner M.L. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(2) : 235-258.
- Gazvani R, Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76(2): 117-126.
- Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96 (1):21-34.
- Koninckx PR, Meuleman, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55(4): 759765.
- Harrad S, Wang Y, Sandaradura S, Leeds A. Human dietary intake and excretion of dioxin-like compounds. *J Environ Monit* 2003; 5(2):224-228.
- Pompa G, Caloni F, Fracchiolla ML. Dioxin and PCB contamination of fish and shellfish: assessment of human exposure. Review of the international situation. *Vet Res Commun* 2003; 27(1):159-167.
- Pauwels A, Covaci A, Weyler J, Delbeke L, Dhont M, De Sutter P, et al. Comparison of persistent organic pollutant residues in serum and adipose tissue in a female population in Belgium, 1996-1998. *Arch Environ Toxicol* 2000; 39(2): 265-270.
- Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56(1): 45-51.
- Bruner-Tran KL, Ding T, Osteen KG. Dioxin and endometrial progesterone resistance. *Semin Reprod Med* 2010; 28(1): 59-68.
- Bruner KL, Matrisian LM, Rodgers WH, Gorstein F, Osteen KG. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *J Clin Invest* 1997; 99(12): 2851-2857.
- Singh MN, Stringfellow HF, Taylor SE, Ashton KM, Ahmad M, Abdo KR, et al. Elevated expression of CYP1A1 and gamma-SYNUCLEIN in human ectopic (ovarian) endometriosis compared with eutopic endometrium. *Mol Hum Reprod* 2008 ;14(11):655-63.
- Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski P, Becker JL. Endometriosis in Rhesus Monkeys (Macaca mulatta) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21(4):433-441.
- Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci* 2001; 59(1):147-149.
- Arnold DL, Nera EA, Stapley R, Tolnai G, Claman P, Hayward S, et al. Prevalence of endometriosis in rhesus (Macaca mulatta) monkeys ingesting PCB (Aroclor 1254): review and evaluation. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 31(1):42-55.
- Yang Z, Agarwal SK, Foster WG. Subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 2000; 56(2):374-381.
- Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: time-dose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138(1) 131-139.
- Johnson KL, Cummings AM, Birnbaum LS. Promotion of endometriosis in mice by polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls. *Environ Health Perspect* 1997; 105(7): 750-755.
- Kitajima M, Khan KN, Fujishita A, Masuzaki H, Ishimaru T. Histomorphometric alteration and cell-type specific modulation of arylhydrocarbon receptor and estrogen receptor expression by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and 17 beta-estradiol in mouse experimental models of endometriosis. *Reprod Toxicol* 2004; 18(6): 793-801.
- Nayyar T, Bruner-Tran KL, Piestrzeniewicz-Ulanska D, Osteen KG. Developmental exposure of mice to TCDD elicits a similar uterine phenotype in adult animals as observed in women with endometriosis. *Reprod Toxicol* 2006; 23(3): 326-336.
- Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: time and dose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138(1):131-139.
- Eskenazi B, Mocarelli p, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002; 110(7): 629-634.
- Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, et al. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod* 2001; 16(10): 2050-2055.
- Fierens S, Mairesse H, Heilier JF, De Burbure C, Focant JF, Eppe G, et al. Dioxin/polychlorinated biphenyl body burden, diabetes and endometriosis: findings in a population-based study in Belgium. *Biomarkers* 2003; 8(6): 529-534.
- De Felip E, Porpora MG, Di Domenico A, Ingelido AM, Cardelli M, Cosmi EV, et al. Dioxin-like compounds and endometriosis: a study on Italian and Belgian women of reproductive age. *Toxicol Lett* 2004; 150 (2): 203-209.
- Reddy BS, Rozati R, Reddy S, Kodampur S, Reddy P, Reddy R. High plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and phthalate esters in women with endometriosis: a prospective case control study. *Fertil Steril* 2006; 85(3): 775-779.
- Heilier JF, Nackers F, Verougstraete V, Tonglet R, Lison D, Donnez J. Increased dioxin-like compounds in the serum of women with peritoneal endometriosis and deep endometriotic (adenomyotic) nodules. *Fertil Steril* 2005; 84(2): 305-312.
- Porpora MG, Ingelido AM, Di Domenico A, Ferro A, Crobu M, Pallante D, et al. Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis. *Chemosphere* 2006; 63(8): 1361-1367.
- Tsuchiya M, Tsukino H, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, Katoh T, et al. Interaction between cytochrome P450 gene polymorphisms and serum organochlorine TEQ levels in the risk of endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2007; 13(6): 399-404.
- Shi YL, Luo XZ, Zhu XY, Hua KQ, Zhu Y, Li DJ. Effects of combined 17beta-estradiol with TCDD on secretion of chemokine IL-8 and expression of its receptor CXCR1 in endometriotic focus-associated cells in co-culture. *Hum Reprod* 2006; 21(4): 870-879.
- Anger DL, Foster WG. The link between environmental toxicant exposure and endometriosis. *Front Biosci* 2008; 13: 1578-1593.
- Hruska KS, Furth PA, Seifer DB, Sharara FI, Flaws JA. Environmental factors in infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(4): 821-829.
- Arisawa K, Takeda Hideo, Mikasa H. Background exposure to PCDDs/PCDFs/PCBs and its potential health effects: a review of epidemiologic studies. *J Med Invest* 2005; 52(1-2): 10-21.

## Revisión

# Diagnóstico preimplantacional. Características e indicaciones

## *Preimplantation genetic diagnosis. Characteristics and indications*

**Sanz E, Arreo V, Diaz MV, Mozo Y, Alcobendas R**

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

### RESUMEN

En este trabajo se pretende hacer una revisión acerca del Diagnóstico Genético Preimplantacional. Un método que nos permitiría la identificación y transferencia de embriones con un número normal de cromosomas y una potencial mejoría de la implantación y del embarazo a término. Nos centraremos, fundamentalmente, en sus características e indicaciones. Se hace referencia a los pasos a seguir desde la estimulación ovárica hasta que el embrión es transferido, explicando los distintos tipos de biopsia y de análisis genéticos. Además dentro de sus indicaciones hablaremos de factores cada vez más importantes como la edad materna avanzada, los abortos de repetición, los ciclos fallidos de FIV y por supuesto, de las enfermedades con herencia monogénica, alteraciones estructurales de los cromosomas y aneuploidías.

### PALABRAS CLAVE

Diagnóstico Genético Preimplantacional. Biopsia embrionaria. Aneuploidía. Mosaicismo. Traslocaciones cromosómicas.

### ABSTRACT

In this report we pretend to make a review about Preimplantation Genetic Diagnosis. A method which allows the identification and transfer of embryos with normal chromosome number and a potentially improved likelihood of implantation and successful term pregnancy. Essentially, we focus on characteristics and indications. We describe successive steps from ovarian stimulation to transfer of embryos, explaining different types of biopsy and genetic testing. Furthermore, among other indications, there are very important factors like advanced maternal age, recurrent pregnancy loss, repeated IVF failure and, fundamentally, aneuploidy and monogenic and chromosome abnormalities.

### KEYWORDS

Preimplantation Genetic Diagnosis. Aneuploidy. Embryo biopsy. Mosaicism. Translocations.

### INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos, gracias a los avances de la ciencia, hemos sido capaces de prever los genes implicados en determinadas patologías heredables, sin embargo somos conscientes de las limitaciones terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades genéticas. Para ello contamos con los exámenes genéticos para la detección de portadores asintomáticos (cribado poblacional), el consejo genético y el diagnóstico prenatal. Este último tiene como objetivo conocer las características genéticas del embrión y así decidir entre la interrupción o la continuación de la gestación.

Así surge el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP), una técnica que se desarrolla a finales de la década de los 80 y principios de los 90, como intento de ofrecer una alternativa al diagnóstico prenatal para parejas con riesgo de transmitir una enfermedad genética a su descendencia. Se define como la detección de información genética en un embrión fertilizado in vitro por examen de una muestra representativa obtenida en la etapa de preimplantación para identificar aquellos embriones que están libres de desórdenes genéticos importantes (1)(2).

Para la realización del diagnóstico preimplantacional se pueden utilizar diferentes tipos de biopsias y técnicas diagnósticas. El DGP tiene la ventaja de que permite realizar un diagnóstico genético de una mutación específica, en aquellas enfermedades en las que esto sea técnicamente posible. De esta forma, es posible reducir la incidencia de la enfermedad ya que los embriones afectados no se transfieren. En las enfermedades ligadas al cromosoma X en las que el estudio genético de la mutación o no es posible o es técnicamente complejo, la determinación del sexo del embrión permite evitar el nacimiento de personas afectadas por la enfermedad.

### CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL

El proceso que se sigue en el DGP es muy similar al que se lleva a cabo en el de FIV. Tras una fase inicial de estimulación ovárica y recuperación ovocitaria, se realiza la biopsia del embrión y posteriormente el diagnóstico genético. Una vez seleccionados los embriones libres de defectos genéticos se procede a la implantación uterina.

#### 1.- Fase de estimulación ovárica

Es muy similar al llevado a cabo en cualquier proceso de FIV. El ciclo de estimulación ovárica tiene una duración aproximada de unas 4 semanas. Las dos primeras semanas, se administran análogos de la GnRH, que se encargan de establecer una supresión hipofisaria. Durante las dos semanas siguientes se añaden gonadotropinas, que producen el desarrollo de folículos ováricos. Cuando alcanzan el número y tamaño adecuados, se desencadena la maduración de los ovocitos, mediante la inyección de hCG.

#### CORRESPONDENCIA:

**Dra. Elena Sanz Pascual;**

e-mail: elenasanzpascual@hotmail.com

Posteriormente (unas 36 horas después de la inyección de hCG), los ovocitos son obtenidos mediante aspiración del fluido folicular, vía transvaginal, guiada por ecografía. Estos ovocitos son trasladados a medios de cultivo adecuados, donde se producirá la posterior inseminación y fertilización.

## 2.- Fase de fertilización IN VITRO

Existen dos posibilidades para llevar a cabo este proceso; la primera consiste en poner los ovocitos obtenidos en un medio de cultivo específico, inseminándolos y dejando transcurrir después unas horas para su fertilización espontánea.

Una segunda opción cada vez más aceptada, a medida que se van conociendo sus resultados, es la inyección espermática intracitoplasmática (ICSI). Consiste en la inyección directa de un sólo espermatozoide en el ovocito. Es de elección en pacientes con baja calidad espermática y es la técnica que hay que realizar en todos los casos en los que se requiere la PCR para el DGP, ya que la presencia de material genético de espermatozoides supernumerarios o células de la granulosa adheridos a la zona pelúcida, pueden llevar a un error en el diagnóstico. En otras ocasiones, la técnica de ICSI se ha utilizado en mujeres con ciclos previos de FIV sin éxito, como medida de optimización del ciclo, o incluso rutinariamente para evitar fallos inesperados de la fertilización. Tras la fecundación, los embriones son examinados, buscando la presencia de dos pronúcleos, que indican que la fertilización se ha producido con éxito. Estos embriones se separan de aquellos ovocitos en los que la fertilización no ha sido exitosa y se trasladan a medios de cultivo para el desarrollo in vitro de las primeras etapas del embrión.

## 3.- Fase de biopsia del embrión/ovocito

### -Apertura de la zona pelúcida

El DGP, es posible realizarlo en tres etapas de desarrollo embrionario que cronológicamente corresponden al ovocito, al embrión de 6-8 células y al blastocisto. El primer paso para la biopsia en cualquiera de las tres fases celulares, es realizar una apertura de la zona pelúcida que rodea al ovocito o al embrión, según el caso, hasta que éste llega a la fase de blastocisto.

Esta apertura se puede realizar de diferentes maneras: de forma mecánica (disección parcial de zona o PZD), de forma química (ácido de Tyrode) o mediante el láser, introducido mas recientemente.

**-Disección Parcial de Zona (PZD):** se realiza practicando una abertura en la zona pelúcida, mediante una microaguja. La técnica fue descrita en un principio para favorecer la entrada del espermatozoide en el ovocito. Se obtiene una incisión longitudinal entre 30 y 40µm., aunque existe una variante de la anterior (PZD de tres dimensiones) practicando una incisión en forma de cruz, si se trata de la biopsia de corpúsculo polar, o bien en forma de V, si se trata de la biopsia embrionaria, que permite una apertura mayor a la que proporciona la técnica habitual. Este tipo de apertura de la zona pelúcida se ha aplicado sobre todo en biopsia de corpúsculo polar y, aunque también es apta para la biopsia embrionaria, no se ha introducido clínicamente para este uso.

El método parece seguro, pero existen pocos datos para establecer si su uso clínico es significativamente superior a las otras alternativas (4).

**-Solución Ácida de Tyrode:** Se utiliza en experimentos fisiológicos y cultivos de tejidos, y está compuesta por cloruros, sales (fosfatos y carbonatos), glucosa y agua. Este método consiste en someter a una porción de la zona pelúcida del embrión a un medio ácido, para crear una abertura en la zona pelúcida.

A pesar de la toxicidad que puede presuponer la técnica, ésta se considera segura, teniendo en cuenta los datos de embarazos y nacimientos que proporcionan algunos estudios. Este método ha sido hasta ahora el más utilizado por los centros que realizan DGP. Sin embargo, aunque aún es la práctica más extendida, se está produciendo un ligero descenso de su uso en favor del láser.

**-Apertura mediante Láser:** La tecnología láser utiliza ondas con diferentes longitudes, ya sea en el rango visible, ultravioleta o infrarrojo, aunque su potencial efecto mutagénico hace más arriesgado su uso. Longitudes de onda mayores, en el rango de los infrarrojos, han demostrado ser más prácticas, seguras y eficaces. Es importante perforar la zona sin dañar las células embrionarias subyacentes. No obstante, es una técnica que ofrece resultados más precisos que la apertura con solución ácida de Tyrode.

Por otro lado, el coste del equipamiento necesario para el uso de ésta técnica es alto. Se han realizado estudios no aleatorizados para comparar los efectos de la solución ácida de Tyrode y del láser, de cara a la viabilidad del embrión (5). Los datos comparativos no han mostrado diferencias en la tasa de embarazos entre ambos tipos de técnicas (6).

-Tipos de biopsia embrionaria/ ovocitaria:

**- Biopsia del Corpúsculo Polar:** Se trata del primer corpúsculo polar, y puede realizarse tanto antes como después de la fertilización del ovocito. En un principio, el primer corpúsculo polar era biopsiado antes de la fertilización (el DGP, a este nivel, recibe el nombre de diagnóstico preconcepcional, ya que se realiza antes de la fertilización del ovocito), pero estudios posteriores demostraron que era posible obtener simultáneamente ambos corpúsculos (primer y segundo corpúsculo polar) tras la inseminación o ICSI.

El diagnóstico preconcepcional en espermatozoides no es viable actualmente, ya que el material genético se destruye en el proceso.

La información genética que porta el corpúsculo polar no formará parte del futuro feto, por lo que puede ser retirada sin que ello suponga un deterioro de la célula.

En un primer paso los ovocitos son tratados con hialuronidasa para retirar las células del cúmulo y la corona radiata que lo rodean. Posteriormente son transferidos a un medio de cultivo específico, donde se procede a la aspiración con micro-pipetas del corpúsculo polar, con especial cuidado de no aspirar material celular de la zona pelúcida adyacente al corpúsculo polar.

El genotipo del ovocito se deduce de su información complementaria presente en los corpúsculos polares. Pueden producirse errores en la meiosis, debido a frecuentes fenómenos de recombinación (crossover), que sólo pueden excluirse si se dispone de la información de ambos corpúsculos polares.

Sin embargo, la biopsia del corpúsculo polar tiene tres limitaciones claras: la primera es que los alelos paternos no son evaluados, y por ello no permite identificar portadores de trastornos recesivos. Segundo, que la alta frecuencia de recombinación puede llevar a la obtención de diagnósticos erróneos (embriones heterocigotos). Y tercero, la imposibilidad de establecer el género del embrión para las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X.

Entre sus ventajas, destacar que se considera útil en el diagnóstico de aneuploidias (el 90% de éstas son por razones maternas), y una considerable reducción en la manipulación del embrión.

**-Biopsia del embrión de 6-8 células:** Este estadio de produce al tercer día de la inseminación del ovocito. La realización de la biopsia en estadios más tempranos a éste (4-6 células) condicionaría el desarrollo posterior del embrión, debido a la gran pérdida de masa celular que

supondría, y la biopsia en etapas inmediatamente posteriores aumentaría sensiblemente la dificultad de realización, ya que las células embrionarias son individualmente discernibles hasta el estadio de 8-16 células. El proceso para la biopsia sigue los mismos pasos que en la biopsia del corpúsculo polar con ligeras modificaciones (7).

La decisión de retirar para el diagnóstico uno o dos blastómeros es controvertida, ya que una de las mayores limitaciones de esta técnica es la escasa cantidad de material genético que proporciona. Biopsiando dos células en lugar de una, aumenta la cantidad de material disponible e incluso la precisión diagnóstica (sólo se transferirían embriones cuyo resultado en ambas células fuesen concordantes). Por otra parte, la retirada de dos células podría reducir la masa embrionaria reduciendo su capacidad de proliferación. (8)(9). Esta decisión está limitada por la calidad del embrión que es variable y puede evaluarse morfológicamente desde grado I (forma, desarrollo y tamaño adecuados), hasta grado III (escaso desarrollo, tamaño desigual de blastómeros y alto grado de fragmentación) (10).

Realizado el diagnóstico genético y, si el resultado es favorable, el embrión está listo para ser transferido el mismo día de la biopsia. Existen experiencias en las que se ha retrasado la transferencia embrionaria hasta el día +4, no hallándose diferencias en las tasas de embarazo e implantación respecto de la transferencia en el día +3 (11), haciendo posible el uso de técnicas que requieran algo más de tiempo para la realización del diagnóstico.

**-Biopsia del Blastocisto:** Hacia los 5 o 6 días post-inseminación se desarrolla el blastocisto que contiene aproximadamente 100 células. Su biopsia tiene la ventaja de que permite obtener un mayor número de células para el diagnóstico (hasta 15). Además, hay que tener en cuenta que se ha producido una selección de los embriones en el cultivo, ya que sólo llegarán hasta este estadio aquellos que realmente tienen potencial de desarrollo.

El material celular es obtenido del trofoectodermo que, en su desarrollo, no forma parte del embrión propiamente dicho (forma la placenta y otros anejos fetales). Se puede considerar la biopsia del blastocisto como una anticipación en el tiempo de la biopsia de vellosidades coriales. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el trofoectodermo puede tener una constitución cromosómica diferente a la del resto de las células, produciéndose así un fenómeno de mosaicismo, y dando lugar a un error en el diagnóstico.

Tan solo el 40-50% de los embriones preimplantables llegan a este estadio con lo que la aplicación de esta técnica presenta cierta limitación. Esto hace necesario el desarrollo de cultivos embrionarios capaces de permitir llegar a gran cantidad de embriones hasta este estadio, antes de que esta técnica pueda extenderse a la práctica habitual.

#### 4.-Fase de análisis genético

##### -Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Esta técnica permite la amplificación de secuencias específicas de DNA in vitro usando pequeñas secuencias de oligonucleótidos (cebadores o primers) que flanquean la región de DNA de interés. Para ello se precisa una DNA polimerasa termoestable y nucleótidos.

La efectividad de la amplificación varía del 72 al 92% (12) dependiendo de las características de la región que debe ser amplificada. La principal limitación de esta técnica, en lo que al DGP se refiere, es la poca cantidad de material genético disponible (una célula) unido a los problemas técnicos en la amplificación (ADO), o la contaminación por DNA externo (células de la granulosa). El uso respectivamente de la PCR fluorescente y de la inyección intracitoplasmática (ICSI) respectivamente, han reducido dichos problemas.

En un principio, la PCR se utilizó también para determinar el sexo de los embriones en patologías ligadas al cromosoma X, de mutación desconocida, mediante la amplificación de secuencias específicas del cromosoma Y (gen SRY). Sin embargo, el perfeccionamiento de las técnicas de FISH ha permitido que la determinación del sexo resulte más fácil y preciso. Así la PCR se limita a la detección de mutaciones génicas en las que se conoce el defecto genético.

##### -Hibridación in situ (FISH)

En principio, las técnicas de hibridación in situ, no difieren mucho de otros métodos de hibridación. La sonda marcada y el DNA objetivo (en otras técnicas, cromosomas en metafase, pero en el caso del DGP, sobre DNA en interfase), son desnaturalizados para posteriormente ser hibridados.

En un principio, el FISH en el DGP, fue utilizado para la determinación del sexo en la prevención de las enfermedades ligadas al X. Sin embargo, hoy en día, el FISH es utilizado además para la detección de alteraciones cromosómicas numéricas (aneuploidías), y de alteraciones cromosómicas estructurales (translocaciones, deleciones, etc...). A todo esto se añade el DGP-SS (Social sexing), que también se realiza a través de técnicas de hibridación in situ. Para aquellas enfermedades ligadas al cromosoma X, en las que se desconoce el defecto genético específico se realiza una selección de los embriones femeninos, desechándose todos los masculinos (los embriones masculinos no afectados no son distinguidos, y por ello no son seleccionados para la transferencia).

##### -Hibridación Genómica Comparada (CGH)

Con las técnicas de FISH no se puede disponer de un análisis completo del cariotipo, por eso surgen técnicas como la CGH que permite evaluar el genoma completo para una aneuploidía total o parcial de cualquier cromosoma. Es una técnica, relacionada con el FISH, en la que el DNA obtenido es comparado con otra muestra previamente determinada con un cariotipo normal.

Ambos se marcan con señales fluorescentes distintas y se hibridan. Si no existe ningún equilibrio en la muestra, ambos DNA compiten por igual para la hibridación y se obtiene una señal intermedia respecto a los fluorocromos de partida. Sin embargo, si existe un desequilibrio por exceso aparecerá una señal más intensa en función del material de mayor cuantía. En cuanto a las limitaciones del CGH se encuentran: una cantidad de DNA requerida que obliga prácticamente a amplificar la totalidad del genoma, la necesidad de dos o tres días para el diagnóstico genético y la criopreservación embrionaria como método de aguante hasta su transferencia. Para esta última limitación se está comenzando a utilizar en ensayos clínicos la vitrificación como alternativa con resultados favorables (14)(15). Además, se ha visto que sólo las aberraciones que están presentes en al menos el 50% de las células son detectables, con lo que la CGH sería una herramienta inadecuada para detectar mosaicismos (13).

En un estudio reciente se ha comparado el diagnóstico por FISH de nueve cromosomas con el CGH, pasando de un correcto diagnóstico de aneuploidías del 86% en la primera y del 100% en la segunda de las técnicas (17).

##### -DNA Microarrays o DNA Chips

Es un método de análisis molecular con usos potenciales en el DGP. En teoría se esperan resultados similares a los obtenidos con la CGH. Estudios recientes sugieren un screening cromosomal que proporciona un valor predictivo negativo de 100% en el diagnóstico de aneuploidías (16). En el momento actual, limitaciones técnicas como la escasa cantidad de material genético disponible, y el coste económico, son elementos que condicionan su uso para el DGP.

## INDICACIONES

### 1.- Enfermedades monogénicas

Comprenden un grupo muy amplio de enfermedades con diferentes patrones de herencia entre los que se encuentran:

- Herencia autosómica dominante. No hay portadores de la enfermedad.

Ejemplos representativos serían la Distrofia Miotónica de Steinert, la Enfermedad de Huntington, la Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Síndrome de Marfan, o la Poliposis colónica familiar.

- Herencia autosómica recesiva. Los heterocigotos son portadores de la enfermedad y pueden transmitirla a su descendencia. Como ejemplos destacan la Fibrosis quística, la Beta talasemia, la Anemia falciforme, la Atrofia muscular espinal, la Enfermedad de Tay-Sachs o la Hiperplasia adrenal congénita.

- Herencia ligada al sexo (ligada a los cromosomas sexuales X e Y). Lo más frecuente es encontrar caracteres ligados al cromosoma X ya que en comparación con el cromosoma Y contiene un mayor número de genes. En el caso de caracteres ligados al cromosoma X, se mantiene la diferenciación entre caracteres dominantes y recesivos ya que en los individuos con dos cromosomas X (las mujeres) siguen el mismo patrón que los comentados anteriormente.

Ejemplos de enfermedades ligadas al cromosoma X serían la Distrofia Muscular de Duchenne, la Distrofia muscular de Becker, la Hemofilia, el Síndrome de X frágil, el Síndrome de Lesch-Nyham, o el Síndrome de Wiscott-Aldrich.

- Herencia mitocondrial. Se transmite a través del DNA presente en las mitocondrias del óvulo. Salvo excepciones, el gameto masculino no aporta mitocondrias al embrión. La técnica de laboratorio más habitual para el DGP de enfermedades monogénicas es la PCR.

### 2.- Anomalías cromosómicas estructurales

Son un grupo de anomalías genéticas en las que el denominador común suele ser el reordenamiento anómalo de los cromosomas, afectando a uno o varios de ellos, y se clasifican en translocaciones, deleciones, duplicaciones e inversiones. Se pueden diferenciar entre equilibradas, no repercutiendo en el fenotipo, (no hay expresión de la mutación, es por tanto un portador), o desequilibradas cuando la mutación habitualmente se expresa en el fenotipo.

El problema que plantean las alteraciones equilibradas es su alto riesgo de producción de gametos cromosómicamente desequilibrados y, por tanto, de descendencia anormal.

- Translocaciones: pueden ser de dos tipos:

- Recíprocas, con intercambio de segmentos cromosómicos sin alterar el número total de cromosomas.
- Robertsonianas, con reordenamiento y pérdida de información genética. Aunque el portador suele ser fenotípicamente normal, el número total de cromosomas decrece.

- Deleciones: es la pérdida de un segmento cromosómico, que genera un desequilibrio génico. La consecuencia clínica dependerá del tamaño del segmento delecionado y de los genes que en él se contienen.

- Duplicaciones: duplicación de un segmento cromosómico, que puede ser directa o inversa. Su efecto depende de la región cromosómica duplicada.

- Inversiones: se producen dos roturas dentro de un cromosoma, inversión del segmento entre ellas y unión de los fragmentos cromosómicos implicados. Pueden tener un efecto clínico dependiendo de los genes en donde ocurran las roturas.

### 3.- Edad materna avanzada

El DGP es una oportunidad para aquellas mujeres de edad avanzada que presentan dificultades para quedarse embarazadas. La frecuencia de aneuploidía aumenta significativamente con la edad materna debido a un aumento del riesgo de desbalances cromosómicos en el ovocito (21). Esto adquiere más relevancia si tenemos en cuenta que cada vez hay más mujeres con edades superiores a 35 años.

Una aneuploidía ocurre cuando el número de cromosomas de una célula no es múltiplo exacto del número haploide (23 cromosomas), produciéndose así trisomías o monosomías. La mayoría de las pérdidas embrionarias en estos casos, están causadas por aneuploidías letales que constituyen el 75% de los abortos espontáneos, y generalmente ocurren en los cromosomas: X, Y, 13, 14, 15, 16, 18, 21, y 22. Es cierto que queda un número no despreciable de cromosomas por analizar que hacen que el diagnóstico de las aneuploidias no sea del 100%.

Hay estudios publicados recientemente en los que se afirma el aumento significativo de la tasa de implantación y de embarazo en mujeres de edad avanzada gracias al DGP, sugiriendo el uso de la biopsia de blastocisto y CGH y microarrays como técnicas de análisis genético (22).

### 4.- Fracasos previos de ciclos de FIV

En estos casos, aunque los embriones que se transfieren pueden tener un aspecto normal, no se diagnostican a simple vista alteraciones cromosómicas no conocidas que hagan muy complicada la viabilidad de los embriones. Dentro de las posibles alteraciones genéticas se incluirían las anteriormente citadas (aneuploidías y alteraciones cromosómicas estructurales), suponiendo el DGP una opción a tener en cuenta.

### 5.- Abortos de repetición

En este apartado estarían aquellas parejas que aun consiguiendo un embarazo sin la necesidad de técnicas de reproducción asistida, finalicen en aborto sin conseguir una gestación a término.

La etiología sería en este caso muy similar a la comentada en el apartado previo a cerca de las anomalías genéticas que dificultaran la implantación y la continuidad de la gestación (aneuploidías, alteraciones estructurales de los cromosomas o enfermedades monogénicas hasta entonces desconocidas por la paciente).

### 6.- Estudios de segregación cromosómica alterada en espermatozoides

No nos podemos olvidar que el factor masculino es uno de los responsables de las alteraciones del embrión. Si tras un análisis genético de los espermatozoides se observa algún tipo de alteración genética, puede estar indicado el uso del DGP. En este caso deberíamos tener en cuenta que no sería de utilidad la biopsia del corpúsculo polar, ya que únicamente estaríamos obteniendo material genético femenino para su estudio.

## CONCLUSIONES

El análisis morfológico del embrión no puede identificar en la mayoría de los casos alteraciones cromosómicas que tengan repercusión en el feto. Eso convierte al DGP en una buena opción para la obtención de embriones euploides sanos y para el aumento de la tasa de embarazos en mujeres de edad avanzada, en parejas con varios ciclos de FIV fallidos y en enfermedades genéticas en las que se conoce el defecto cromosómico implicado.

Sin embargo esta nueva posibilidad no está exenta de controversias y limitaciones: la biopsia de una o dos células, la tasa de error de aneuploidías o alteraciones cromosómicas ya que no se analizan todos los cromosomas, la posibilidad de presentar mosaicismos y las

deficiencias que presentan los métodos de cultivo para preservar embriones hasta su biopsia y trasfencia. Todo esto sin olvidar la implicaciones éticas que supone.

Así se han publicado estudios en los que tras compararse el DGP con grupos control (sin DGP), no se han visto mejoras significativas en las tasas de implantación embrionaria ni de recién nacidos vivos

(18)(19)(20). Todo esto deja ver la necesidad de más estudios prospectivos controlados que nos ayuden a esclarecer la verdadera trascendencia del DGP. Aun así, parece ser que tras la revisión de este tema, una biopsia en la etapa de blastocisto unido a un análisis genético con CGH y DNA Micro-arrays sería la estrategia óptima a usar en DGP.

## BIBLIOGRAFIA

- Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, et al. Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 327:905-909.
- Pickering S, Polidoropoulos N, Caller J, et al., Preimplantation Genetic Diagnosis Study Group. Strategies and outcomes of the first 100 cycles of preimplantation genetic diagnosis at the Guy's and St. Thomas' Center. *Fertil Steril* 2003; 79:81-90.
- El-Toukhy T, Bickerstaff H, Meller S. Preimplantation genetic diagnosis for haematologic conditions. *Current opinion in Pediatrics* 2010; 22:28-34.
- De Vos A, Van Steirteghem A. Aspects of biopsy procedures prior to preimplantation genetic diagnosis. *Prenat Diagn* 2001;21(9):767-780.
- Harper JC, Bui TH. Pre-implantation genetic diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16(5): 659-670.
- Bui TH, Harper JC. Preimplantation genetic diagnosis. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45(3):640-648.
- Braude P, Pickering S, Flinter F, Ogilvie CM. Preimplantation genetic diagnosis. *Nat Rev Genet* 2002;3(12):941-953.
- Cohen J, Wells D, Munne S. Removal of two cells from cleavage stage embryos is likely to reduce the efficacy of chromosomal tests employed to enhance implantation rates. *Fertil Steril* 2007; 87:496-503.
- Goossens V, De Rycke M, De Vos A, et al. Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2008; 23:481- 492.
- Kanavakis E, Traeger-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis in clinical practice. *J Med Genet* 2002;39(1):6-11.
- Gianaroli L, Magli MC, Munne S et al. Advantages of day 4 embryo transfer in patients undergoing preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *J Assist Reprod Genet* 1999;16(4):170-175.
- Egozcue J, Santalo J, Giménez C et al. Preimplantation genetic screening and human implantation. *J Reprod Immunol* 2002;55(1-2):65-72.
- Coonen EM, Hopman AH, Geraedts JP, Ramaekers FC. Application of in-situ hybridization techniques to study human preimplantation embryos: a review. *Hum Reprod Update* 1998;4(2):135-152.
- Stehlik E, Stehlik J, Katayama KP, et al. Vitrication demonstrates significant improvement versus slow freezing of human blastocysts. *Reprod Biomed Online* 2005; 11:53-57.
- Stachecki JJ, Garrisi J, Sabino S, et al. A new safe, simple and successful vitrication method for bovine and human blastocysts. *Reprod Biomed Online* 2008; 17:360-367.
- Scott RT, Miller KA, Olivares R, et al. Microarray based 24 chromosome preimplantation genetic diagnosis (mPGD) is highly predictive of the reproductive potential of human embryos: a prospective blinded nonselection trial. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl 1):S22-S23.
- Munne S, Fragouli E, Colls P, et al. Comprehensive chromosome screening indicates that an appropriately designed 12-chromosome fish test would detect 91% of aneuploid blastocysts. *Reprod Biomed Online* 2009 [Epub ahead of print].
- Staessen C, Platteau P, Van Assche E, et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004; 19:2849-2858.
- Mastenbroek S, Twisk M, Van Echten-Arends J, et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007; 357:61-63.
- Twisk M, Mastenbroek S, van Wely M, et al. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005291.
- Hassold T, Jacobs PA, Kline J, et al. Effect of maternal age on autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 1980; 44:29-36.
- Munné S, Howles CM, Wells D. The role of preimplantation genetic diagnosis in diagnosing embryo aneuploidy. *Current opinion in Obstetrics and Gynecology* 2009; 21:442-449.

## Revisión

# TESA: Características e indicaciones

## *TESA: Characteristics and indications*

**Díaz V, Arreo V, Zarauza A, Hernández R, Sanz E**

Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario La Paz, Madrid

### RESUMEN

La biopsia testicular se ha usado tradicionalmente como herramienta diagnóstica en el manejo de la infertilidad de origen masculino. Sin embargo, con el desarrollo de las técnicas de reproducción asistida, ahora también se usa para obtener espermatozoides para la inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Este artículo revisa una de las técnicas más usadas para tal fin: la aspiración percutánea de espermatozoides testiculares y la compara con otro de los procedimientos más utilizados: la extracción de espermatozoides testiculares o biopsia abierta. La aspiración percutánea de espermatozoides es una técnica simple, de bajo coste y riesgo que es bien tolerada. Es uno de los procedimientos de elección en el tratamiento de la azoospermia obstructiva. Sin embargo, en la no obstructiva los resultados son controvertidos.

### PALABRAS CLAVE

TESA. TESE. Biopsia testicular. Azoospermia obstructiva. Azoospermia no obstructiva. Infertilidad masculina.

### ABSTRACT

Testicular biopsy has been traditionally used as a diagnostic tool in the management of infertility. With the development of assisted reproductive technology, it is now also used to retrieve sperm for intracytoplasmic sperm injection. This article review one of the most used techniques for such purpose: percutaneous testicular sperm aspiration and a comparison with another of the most common procedures is made: testicular sperm extraction or open biopsy. Percutaneous testicular sperm aspiration is a simple, low-cost and low risk technique which is well tolerated. It is one of the best options in the treatment of obstructive azoospermia. However, in non-obstructive azoospermia the results are controversial.

### KEYWORDS

TESA. TESE. Testicular biopsy. Obstructive azoospermia. Non-obstructive azoospermia. Male infertility.

### INTRODUCCIÓN

El hallazgo de azoospermia como parte de un estudio de infertilidad es un mensaje impactante para cualquier pareja infértil. La azoospermia, definida como la ausencia de espermatozoides en el líquido eyaculado en al menos dos ocasiones, se observa en el 5 – 10% de todos los estudios de parejas infértiles (1, 2). Para diagnosticar la causa del factor masculino en la esterilidad se realiza historia clínica, examen físico de los testículos, ecografía testicular, determinación hormonal y genética. Aunque de este estudio se puede inducir que la causa de la azoospermia es debida a disfunción testicular que conduzca a escasa o incluso nula espermatogénesis, no hay ningún método no invasivo realmente eficaz para predecir la presencia de espermatozoides testiculares (3).

La biopsia testicular ha sido tradicionalmente usada como una herramienta diagnóstica para hombres con azoospermia. Con el desarrollo de la tecnología de la reproducción asistida, sobre todo desde la introducción de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), el uso de la biopsia testicular se ha expandido desde el campo diagnóstico al terapéutico. Craft et al (4) publicaron por primera vez la fecundación de oocitos humanos in vitro usando espermatozoides testiculares. Posteriormente han sido publicados numerosos estudios de embarazos tras ICSI utilizando espermatozoides testiculares (5). La medicina reproductiva ha avanzado espectacularmente en los últimos años en este campo.

Varios procedimientos quirúrgicos se usan en la actualidad para verificar la presencia de espermatozoides, tales como extracción de espermatozoides testiculares (TESE), aspiración percutánea de espermatozoides testiculares (TESA), aspiración percutánea de espermatozoides epididimales (PESA) y aspiración microquirúrgica de espermatozoides epididimales (MESA). Las dos técnicas más utilizadas para este fin son la biopsia abierta o también conocida como TESE y la TESA (6, 7). Si se identifican un número suficiente de espermatozoides con una de ellas, puede ser posible el embarazo de descendencia genéticamente relacionada. En esta revisión nos centraremos en la biopsia testicular como aspiración percutánea de espermatozoides testiculares (TESA).

### TÉCNICA: ASPIRACIÓN PERCUTÁNEA DE ESPERMA TESTICULAR (TESA)

La aspiración percutánea de espermatozoides testiculares se realiza, bajo anestesia local, del siguiente modo (8, 9): el testículo es estabilizado entre el pulgar, el índice y el corazón y se dirige una aguja con palomilla de 19 Gauges a través de la piel del escroto hacia el interior del testículo. Se crea presión negativa a través de una jeringa de 20

#### CORRESPONDENCIA:

**Dra. Victoria María Díaz Marugán;**  
e-mail: vdiazmarugan@gmail.com

ml conectada a la campana de vacío unida a la aguja. La aguja se mueve hacia atrás y hacia delante en rápidos movimientos dentro de la sustancia del testículo en diferentes direcciones para tomar muestras de diferentes áreas a través del mismo pinchazo. La biopsia de tejido testicular aspirado es visible dentro del tubo de plástico. Se desecha la aguja cuando hay suficiente tejido testicular o se decide que no se va a realizar más aspiración. En este procedimiento el tejido testicular que permanece entre la punta de la aguja y el testículo se corta cerca de la piel escrotal. Después, la jeringa de 20 ml se reemplaza con una jeringuilla de tuberculina (1ml) que contenga medio de cultivo de gametos. El aspirado y el medio de cultivo se vierten en un tubo Eppendorf estéril. Esta muestra se disecciona en pequeñas partes usando tijeras quirúrgicas finas estériles y se examina inmediatamente al microscopio para comprobar la presencia de espermatozoides móviles. Se repite la misma técnica en el mismo testículo y en el contralateral hasta obtener suficiente muestra. Para cada pinchazo, se debe utilizar una nueva aguja estéril.

Se realizan más disecciones en el laboratorio usando agujas de 25 Gauges en un medio de cultivo de gametos de 3 ml. El tejido se disecciona de tal manera que los túbulos se visualizan bajo el microscopio de disección y se cortan longitudinalmente para liberar los espermatozoides. La muestra así diseccionada junto con el medio de cultivo son colocados en un tubo Falcon estéril de 5 ml para permitir sedimentar a los grandes segmentos de tejido durante aproximadamente 10 minutos. El sobrenadante se aspira y se centrifuga durante 10 minutos a 1000 g. El sedimento se resuspende en un medio de cultivo fresco para gametos de unos 0,2 ml. Los espermatozoides se recuperan directamente de la suspensión (aspiración directa de espermatozoides) para la posterior realización de ICSI.

La técnica TESA es un procedimiento de bajo riesgo que es bien tolerado generalmente. El procedimiento normalmente lleva 15-20 minutos y el proceso de curación es corto ya que no deja cicatrices en la piel ni suturas. Aunque hay escasos datos, la ecografía testicular seriada, las determinaciones hormonales y los análisis de anticuerpos antisperma han demostrado que TESA es un método seguro para la obtención de espermatozoides con consecuencias fisiológicas mínimas.

## INDICACIONES Y RESULTADOS DE TESA

Como se ha expuesto previamente, la técnica TESA se puede utilizar para la obtención de espermatozoides testiculares en hombres con azoospermia para su uso posterior en un tratamiento de ICSI (10). Una de las grandes indicaciones de este procedimiento es la azoospermia obstructiva, en donde se puede emplear ya esté la obstrucción a nivel intratesticular, del epidídimo, del vaso proximal, del vaso distal o del conducto eyaculador (11). Ha sido muy publicado el éxito de TESA en dicha patología (12, 13), siendo considerada una de las técnicas de elección en dichos casos debido a su baja invasividad y a su alta efectividad (14).

Otra de las indicaciones de este procedimiento es la azoospermia no obstructiva, incluyendo aquellos casos con detención de la maduración, criptorquidia (15), trastornos genéticos como el síndrome de Klinefelter (16), azoospermia postquimioterapia y alteraciones de la eyaculación no resueltas con tratamiento médico, entre otros. En el caso de la orquitis y epididimitis puede ser necesario proceder a TESA si la azoospermia no se ha resuelto tras tratamiento etiológico, generalmente con antibioterapia. También se utiliza en aquellos pacientes en los que la cirugía no da un resultado eficaz a su problema de infertilidad, como en la reversión quirúrgica de vasectomía (vaso-vasotomía) o en la cirugía reparadora de varicocele fallidas.

Han sido publicados resultados controvertidos en el éxito de la obtención de espermatozoides testiculares con TESA en pacientes con azoospermia no obstructiva, oscilando los resultados del 11 – 29% (17 – 21). Estos resultados podrían indicar que la técnica TESA es menos efectiva que la biopsia abierta o TESE. Sin embargo, todavía no está clara la técnica óptima (22, 23). Por ello, algunos autores recomiendan que se debería usar la técnica menos invasiva y con menos complicaciones. Es por esto por lo que en diversos centros, tales como el Centro de Medicina Reproductiva de Gothenburg, Suecia (24), se lleva realizando durante los últimos años inicialmente una TESA diagnóstica. Si con esta técnica no se obtienen espermatozoides o no se recuperan en número suficiente, se les ofrece a los pacientes una TESE diagnóstica como un abordaje de segunda línea. En aquellos casos donde el volumen de uno de los testículos es menor o igual de 12 mm<sup>3</sup>, donde es técnicamente difícil realizar TESA, se lleva a cabo TESE como única posibilidad diagnóstica.

Como técnica de diagnóstico citológico, el valor de la aspiración percutánea de esperma testicular permanece sin establecer. En una serie de TESA con 52 pacientes (25), los autores publicaron una correlación de casi el 90% en la aspiración citológica e histológica de las biopsias y una sensibilidad del 100% en hacer el diagnóstico correcto. Sin embargo, a la mayoría de los casos de infertilidad de la serie (13 de 17 pacientes) no se les realizó biopsia, siendo el diagnóstico final “desórdenes hormonales”. Usando el conteo diferencial de células, Batra et al (26) calcularon la proporción de espermatozoides y células de Sertoli en TESA y observaron correlación en la reducción del porcentaje de espermatozoides y en el incremento del porcentaje de células de Sertoli (llamado índice de células de Sertoli espermáticas) con la severidad de la reducción de la espermatogénesis en diferentes categorías histológicas. La precisión de este índice obtenido con TESA a la hora de realizar un diagnóstico correcto aún está por demostrar.

## EXTRACCIÓN TESTICULAR DE ESPERMATOZOIDEOS (TESE)

La extracción testicular de espermatozoides (TESE) o biopsia abierta se lleva a cabo bajo anestesia general. Se realiza una incisión de 5 – 20 mm en la piel escrotal y se continúa a través de la túnica vaginal para explorar la túnica albugínea y el epidídimo. Se hacen habitualmente 2 o 3 cortes en la túnica albugínea en diferentes zonas de cada testículo (27).

Como se ha comentado previamente, se prefiere usar TESA a TESE en la azoospermia obstructiva debido a que esta es menos invasiva y más efectiva.

En cuanto a la azoospermia no obstructiva, esta técnica continúa siendo la más eficaz, con una tasa de éxito del 40 al 60% (28). Al poder ser biopsiado mayor cantidad de tejido, las probabilidades de extracción de espermatozoides aumentan.

También permanece como el procedimiento de elección para el diagnóstico citológico e histológico de diferentes patologías, incluyendo la detección de microlitiasis testiculares y de tejido neoplásico testicular (29).

Los mayores inconvenientes de la biopsia abierta son: 1) se extrae un volumen significativo de parénquima testicular, que puede afectar a la función residual endocrinológica de los testículos, sobre todo en los casos donde existe importante hipoplasia o atrofia; 2) frecuentemente existen complicaciones como hematomas o atrofia (30, 31). La atrofia es debida a la devascularización que puede ocurrir como consecuencia de las incisiones en la superficie del testículo que afectan a vasos de la túnica albugínea. La frecuencia de detección de lesiones hipocóicas tras TESE varía desde el 30% cuando se realiza biopsia testicular abierta hasta el 80% cuando se realiza multibiopsia (32). También ha sido

demostrado que las probabilidades de extraer espermatozoides en una segunda TESE disminuyen sustancialmente si la técnica se realiza antes de que pasen 6 meses tras la biopsia abierta previa, lo que indica que los efectos adversos locales son comunes hasta 6 meses después de TESE (30).

La aplicación de técnicas de microcirugía en TESE no sólo permite la identificación de pequeños focos de túbulos seminíferos con actividad espermatogénica, si no que también permite la extracción de espermatozoides testiculares con una menor cantidad de tejido testicular (33).

## DISCUSIÓN

En este artículo se ha hecho una revisión de las características, complicaciones, indicaciones y resultados de TESA. Cabe destacar la baja invasividad, las escasas complicaciones, la facilidad de la técnica y la necesidad de anestesia únicamente local de este procedimiento, razones por las cuales los andrólogos, generalmente médicos no urólogos dedicados a la Medicina Interna o a la Obstetricia-Ginecología, prefieren esta técnica frente a la biopsia abierta (34). Por el contrario, para la realización de TESE es necesario un quirófano bien equipado, anestesia general y un cirujano experto, sobre todo cuando se realiza multibiopsia. Además, se han descrito más complicaciones postoperatorias con TESE. Se ha observado la

presencia de hematoma testicular en un 80% de los hombres a los que se realizó TESE a los 3 meses del tratamiento. También ha sido publicado el hecho de que en una segunda TESE antes de los 6 meses de la primera las probabilidades de extraer espermatozoides disminuyen debido a los efectos adversos fisiológicos locales del procedimiento. Además, se han descrito casos de atrofia testicular tras la realización de TESE debido a pérdida de tejido testicular, fibrosis y devascularización. Las consecuencias a largo plazo de esta atrofia testicular incluyen osteoporosis, resistencia a la insulina incrementada y depresión (35). Sin embargo, en un modelo animal se ha descrito mayores daños tubulares y vasculares con TESA que con TESE (36).

La indicación más clara de TESA es la azoospermia obstructiva, siendo considerada una de las técnicas de elección en dicha patología. En cuanto a la azoospermia no obstructiva, se han publicado tasas de éxito mayores en la extracción de espermatozoides mediante TESE, principalmente debido a que la cantidad de tejido extraído es mayor que con TESA. Esto también explica por qué es preferida TESE para el diagnóstico cito e histológico de diferentes patologías (37). Además se postula que la extracción de espermatozoides testiculares aplicando microcirugía puede incrementar las tasas de obtención, aunque no hay disponibles estudios comparativos aún (38, 39).

## BIBLIOGRAFÍA

- De Croo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P, Dhont M. Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000;15:1383-8.
- World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. University Press, 2000.
- Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Gossens A, Silber S, et al. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod*. 1997;12:80-6.
- Craft I, Bennett V, Nicholson N. Fertilising ability of testicular spermatozoa. *Lancet* 1993, 342:864.
- Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, et al. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995;10:148-152.
- Tournaye H, Liu J, Nagy PZ, Camus M, Goossens A, Silber S, et al. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod*. 1996;11:127-32.
- Craft I, Tsigotis M, Courtlaud E, Farrer-Brown G. Testicular needle aspiration as an alternative to biopsy for the assessment of spermatogenesis. *Hum Reprod* 1997;12:1483-7.
- Gorgy A, Podsiadly BT, Bates S, Craft I. Testicular sperm aspiration (TESA): the appropriate technique. *Hum Reprod* 1998; 13: 1111-4.
- Friedler S. Testicular sperm aspiration (TESA): the appropriate technique. *Hum Reprod* 1998; 13: 1111-4.
- Schwarzer J, Fiedler K, Hertwig I, Krusmann G, Würfel W, Schleyer M, Mühlen B, Pickl U, Löchner-Ernst D. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int* 2003;70(2):119-23.
- Dohle GR, Diemer T, Giwerchman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C. Guidelines of male infertility. European Association of Urology 2010.
- Belker AM, Sherins RJ, Dennison-Lagos L, et al. Percutaneous testicular sperm aspiration: a convenient and effective office procedure to retrieve sperm for in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *J Urol* 1998;160:2058-62.
- Tournaye H, Clasen K, Aytöz A, et al. Fine needle aspiration versus open biopsy for testicular sperm recovery: a controlled study in azoospermic patients with normal spermatogenesis. *Hum Reprod* 1998;13:901-4.
- Chan PT, Schlegel PN. Diagnostic and Therapeutic Testis Biopsy. *Curr Urol Rep*. 2000;1(4):266-72.
- Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, et al. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with genital failure. *Hum Reprod* 1997;12:2422-8.
- Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES et al. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:588-90.
- Lewin A, Reubinoff B, Porat-Katz A, et al. Testicular fine needle aspiration: the alternative method for sperm retrieval in non obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999;14:1785-90.
- Friedler S, Raziel A, Straussburger D, et al. Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997;12:1488-93.
- Ezehl UIO, Moore HDM, Cooke ID. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1998a;13:3075-80.
- Tournaye H. Surgical sperm recovery for intracytoplasmic sperm injection: which method is to be preferred? *Hum Reprod* 1999;14(suppl):71-81.
- Westlander G, Hamberger L, Hanson C, et al. Diagnostic epididymal and testicular sperm recovery and genetics aspects in azoospermic men. *Hum Reprod* 1999;14:118-22.

22. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002807.
23. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A Systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13:539-49.
24. Houwen J, Lundin K, Söderlund B, Bergh C, Kreemer JAM, Ekerhöv E. Efficacy of percutaneous needle aspiration and open biopsy for sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *Acta Obstetria et Gynecologica*. 2008;87:1033-8.
25. Rammou-Kinia R, Anagnostopoulou I, Tassiopoulos F, Lykourinas M. Fine needle aspiration of the testis. *Acta Cytol* 1999;43:991-8.
26. Batra VV, Khadgawat R, Agarwal A et al. Correlation of cell counts and indices in testicular FNAC with histology in male infertility. *Acta Cytol* 1999;43:617-23.
27. Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H, Azem F, Lessing JB, Botchan A. Comparison of efficacy of two Techniques for Testicular Sperm Retrieval in Non-obstructive Azoospermia: Multifocal Testicular Sperm Extraction versus Multifocal Sperm Aspiration. *J Androl* 2006;27:28-33.
28. Su LM, Palermo GD, Goldstein M, et al. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for non obstructive azoospermia: testicular histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol* 1999;161:112-6.
29. Van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl* 2009;32:279-87.
30. Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997;12:1688-92.
31. Ron-El R, Strauss S, Friedler S, et al. Serial sonography and colour flow Doppler imaging following testicular and epididymal sperm extraction. *Hum Reprod* 1998;13:3390-3.
32. Harrington TG, Schauer D, Gilbert BR. Percutaneous testis biopsy: an alternative to open testicular biopsy in the evaluation of the subfertile man. *J Urol* 1996;156:1647-51.
33. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14:131-5.
34. Rajfer J. TESA or TESE: Which is better for sperm extraction? *Rev Urol* 2006;8:171.
35. MacIndoe JH. The challenges of testosterone deficiency; uncovering the problem, evaluating the role of therapy. *Postgrad Med* 2003;114:51-62.
36. Shufaro Y, Prus D, Laufer N, Simon A. Impact of repeated fine needle aspiration (TEFNA) and testicular sperm extraction (TESE) on the microscopic morphology of the testis: an animal model. *Hum Reprod* 2002;17(7):1795-9.
37. Piediferro G, Contalbi GF, Nerva F, Colpi GM. Carcinoma in situ in azoospermia non-ostruttiva sfuggito alla TEFNA TEFNA: testicular fine-needle aspiration diagnosticato con TESE: Case report. *Arch Ital Urol Androl* 2004;11:123.
38. Colpi GM, Piediferro G, Nerva F, Giacchetta D, Colpi EM, Piatti E. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol* 2005;57(2):99-107.
39. Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod* 2006;21(6):1551-4.

## Artículo Original

# Influencia del factor femenino en el fallo de fecundación en parejas estériles sometidas a FIV/ICSI

*Female factor influence in fecundation failure among couples underwent IVF/ICSI*

**Gragera JA<sup>1</sup>, Zapardiel I<sup>2</sup>, Gijón de la Santa J<sup>1</sup>, Bajo-Arenas JM<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Clínica GINEFIV, Madrid

<sup>2</sup>Servicio Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid

### RESUMEN

**Objetivos:** Determinar la influencia del factor femenino medido mediante la edad, reserva ovárica, respuesta ovárica a la estimulación, calidad ovocitaria y endometriosis en la consecución de embarazo en parejas estériles que realizan ciclos de FIV ó ICSI y que han presentado un fallo de fecundación. **Material y método:** Se ha realizado un estudio clínico retrospectivo no randomizado, sobre un total de 206 ciclos, en donde no se contabilizan parejas receptoras de ovocitos ni de semen de donante, y se compararon con otro grupo, compuesto por 400 parejas que consiguieron embarazo con sus propios gametos, con el diagnóstico de latido cardíaco fetal, confirmado por ecografía en la sexta semana de gestación. Las variables analizadas se recogieron mediante la historia clínica de las parejas, en las que se contemplaban los siguientes datos: datos personales, datos de la mujer, datos del varón, estudio y diagnóstico y tratamiento. **Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) con respecto a la edad de las pacientes en los dos grupos, así como el nivel de FSH basal. El número de ovocitos también fue distinto. Se encontraron diferencias respecto a la indicación de la TRA a favor del factor masculino y femenino en ambos grupos ( $p < 0.05$  y  $p = 0.016$  respectivamente). Dentro del factor femenino resultó significativa la presencia de SOP ( $p = 0.001$ ). **Conclusiones:** Un ciclo de FIV/ICSI tiene un mal pronóstico en parejas estériles si la edad materna es superior a 37 años; una baja reserva ovárica ( $FSH > 10$  mUI/ml) en mujeres estériles es de mal pronóstico para la consecución de embarazo tras ciclos de FIV/ICSI; una buena respuesta ovocitaria, entre 6 y 10 ovocitos maduros, evita muchos fallos de fecundación en parejas estériles, independientemente de la calidad del semen; las parejas estériles con factor masculino y femenino concurrentes supone un factor de mal pronóstico, destacando que la endometriosis no es una indicación femenina clara que pronostique un fallo de fecundación a diferencia del SOP.

### PALABRAS CLAVE

Fallo fecundación. Factor femenino. FIV. ICSI.

### ABSTRACT

**Objectives:** To determine the female factor influence in fecundation failure among women underwent IVF/ICSI. **Material and Methods:** A retrospective, non-randomized clinical study was carried out among 206 cycles compared to 400 couples who get pregnancy. All variables regarding clinical history of the couple, study, diagnosis and treatment were collected and analyzed. **Results:** We found statistical differences ( $p < 0.05$ ) regarding patients' age between groups, as well as basal FSH levels. Number of ovocytes was also different between groups. Statistically differences were observed concerning indication of assisted reproduction techniques, with higher proportion of male and female factors between groups ( $p < 0.05$  and  $p = 0.016$  respectively). Among female factor, it PCOS presence was statistically significant ( $p = 0.001$ ). **Conclusions:** Age over 37 can be considered a bad prognosis factor in IVF/ICSI cycles; Also FSH levels  $> 10$  mUI/ml; good prognosis factors are good ovocitary response (between 6 and 10 ovocytes). Male and female factors together are bad prognostic factors, underlining that endometriosis is not a clear female indication factor, at least as good as PCOS.

### KEYWORDS

Fecundation failure. Female factor. IVF. ICSI.

### INTRODUCCIÓN

Es indudable que los numerosos avances realizados en el campo de la reproducción asistida en los últimos años han conseguido en todo el mundo un aumento en el número de gestaciones. Sin embargo, y a pesar de los cambios introducidos en los laboratorios seguimos encontrándonos con fracasos o fallos de fecundación, ciclos en los que no hay embriones para transferir.

A veces las causas son claras:

- **Factor femenino:** factor etario: a partir de los 37 años se considera edad reproductiva avanzada; factor ovocitario: baja respuesta, mala calidad ovocitaria, gran proporción de ovocitos atresicos o inmaduros en la punción; otros factores femeninos importantes son la endometriosis (patología que incide sobre la fertilidad de forma tan importante que tiene entidad por sí sola) o el síndrome de ovario poliquístico (SOP), que podrían originar una peor calidad ovocitaria.

### CORRESPONDENCIA:

**Dr. José Antonio Gragera;**

Dirección: Clínica GINEFIV

C/ José Silva 18, 28043 Madrid - Spain

Email: joseantoniogragera71@yahoo.es

- **Factor masculino:** una oligo-asteno-terato-necrozoospermia severa, una criptozoospermia, una muestra de espermatozoides procedentes de biopsia testicular (TESE, del inglés: "Testicular Sperm Extraction", "Extracción Testicular de Espermatozoides"), o una alteración genética oculta, como un FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) alterado de espermatozoides en sémenes aparentemente normales o con un factor leve (astenozoospermias), pueden ser la causa del fracaso de fecundación.

- **Factores de laboratorio como la utilización de una técnica inadecuada:** FIV convencional en vez de ICSI en parejas que han tenido fallos anteriores de inseminación artificial, por ejemplo; o el uso de protocolos de trabajo inadecuados, etc.

En otras ocasiones las causas no son tan claras, cuando tenemos ciclos en los que se han conseguido un número y calidad de ovocitos suficientes, y cuya muestra seminal no es mala.

El fallo de fecundación tras el proceso de FIV convencional o microinyección espermática (ICSI), es un fenómeno que ocurre entre aproximadamente un 11 y un 15% de los ciclos de FIV convencional y en un 3% tras ICSI (1). La reinseminación de estos ovocitos, sin signo de fecundación se propone como alternativa ante un fallo de fecundación, encontrando en la literatura tasas de fecundación por FIV que rondan el 36% y tasa de fecundación por ICSI entre el 60-70% (2).

Ante un fallo de FIV convencional, algunos autores (3, 4) han realizado estudios sobre la incidencia de anomalías en ovocitos, relacionando las aberraciones cromosómicas maternas con la reducción de la tasa de fecundación (5), proponiendo en estos casos la donación de ovocitos. Sin embargo, otros trabajos (6, 7) sugieren que la mejor opción es la realización de un ciclo de ICSI, pues la práctica de un nuevo ciclo de FIV convencional resulta en tasas de fecundación no superiores al 20% (8), y la realización de una ICSI, en este grupo de pacientes, reduce considerablemente el riesgo de un nuevo fallo de fecundación, permitiendo obtener tasas de fecundación superiores al 70% (2). En casos de fallos de fecundación de ICSI por factor masculino severo se podría intentar un nuevo ciclo, pero si el fallo persiste cabe la posibilidad de hacer un próximo ciclo con semen de donante. Las mayores tasas de fecundación tras un fallo en un ciclo de FIV se consiguen en un segundo de ICSI.

El objetivo del estudio fue determinar la influencia del factor femenino medido mediante la edad, reserva ovárica, respuesta ovárica a la estimulación, calidad ovocitaria y endometriosis en la consecución de embarazo en parejas estériles que realizan ciclos de FIV ó ICSI y que han presentado un fallo de fecundación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio clínico retrospectivo no randomizado, en el que se revisaron las historias clínicas de todas las parejas, que acudieron a consulta por esterilidad o infertilidad y realizaron ciclos de fecundación "in vitro" convencional, microinyección espermática, TESE+ICSI (espermatozoides procedentes de biopsia testicular más microinyección espermática) y técnica mixta (mitad convencional y mitad microinyección) y que han presentado un fallo de fecundación, durante un periodo de 33 meses, desde Octubre de 2.004 a Junio de 2.007, en la clínica GINEFIV de Madrid.

Se estudiaron un total de 206 ciclos, en donde no se contabilizan parejas receptoras de ovocitos ni de semen de donante, y se compararon con otro grupo, compuesto por 400 parejas que consiguieron embarazo con

sus propios gametos, con el diagnóstico de latido cardíaco fetal (LFC), confirmado por ecografía en la sexta semana de gestación. Las variables analizadas se recogieron mediante la historia clínica de las parejas, en las que se contemplaban los siguientes datos: datos personales, datos de la mujer, datos del varón, estudio y diagnóstico y tratamiento.

La estimulación ovárica se realizó con la pauta estandarizada para cada paciente, una vez comprobada la desensibilización hipofisaria, se administraron, individualmente, las gonadotropinas en dosis diarias ajustadas en función de la respuesta individual de cada señora, diferenciando entre pacientes normorespondedoras, altas respondedoras y bajas respondedoras y siendo general la pauta de estimulación inducida con una dosis inicial de 100 a 450 UI FSH (Puregon®, Organon o Gonal®, Serono) durante 8-12 días (días 2-7 del ciclo) y complementada con 75 UI de LH-RH (Luveris®, Serono), desde el inicio o a partir de folículos iguales o mayores a 14 mm dependiendo de la pauta de estimulación utilizada.

En las mujeres normorespondedoras, menores de 35 años, con una FSH basal normal y un número de folículos antrales entre 7 y 15, se usa un protocolo largo (pauta larga) de agonistas para la desensibilización hipofisaria, generalmente 0,1 ml de Procrin® desde el día 21 del ciclo previo y dosis de 150-225-300 UI/día de FSH (Puregon® o Gonal®) y LH a partir de folículos de 13-14 mm.

En las altas respondedoras o alta reserva, mujeres con LH/FSH >2, más de 15 folículos antrales en ecografía basal y criterios clínicos de ovario poliquístico, se sigue un protocolo multidosis de antagonistas para la supresión hipofisaria, siendo la dosis inicial de 100-150 UI/día de FSH y administración de LH recombinante el día que se añade el antagonista. También se puede utilizar una pauta larga con análogos.

En las bajas respondedoras, pacientes que no responden de forma suficiente a la estimulación hormonal convencional, mayores de 40 años, con una FSH basal mayor a 10 UI y un número de folículos antrales inferior a 5, también se utilizan los antagonistas para la desensibilización hipofisaria y dosis iniciales de 225-300-400 UI de FSH junto con LH (HMGp altamente purificada, Menopur®, Ferring).

El control del desarrollo folicular se realizó con determinaciones de estradiol sérico y ecografía transvaginal. Una vez conseguido el número suficiente de folículos de buen tamaño (la mayoría entre 16-20 mm) y un nivel de estradiol adecuado al desarrollo folicular, se administró la hCG, en este caso, la hCG-r, recombinante (Ovitrelle®, Serono): una dosis de 250 µg vía subcutánea (6.500 UI) para inducir la ovulación.

La punción folicular, guiada con ultrasonografía transvaginal (ecógrafo modelo Aloka SSD-1700, bomba de vacío modelo Labotect, Aspirator 4014 y aguja de punción 17 G), se llevó a cabo a las 36 horas, aproximadamente, de la toma de la hCG, estando la paciente con anestesia local o total (siendo el porcentaje de éstas últimas mucho menor). En una cabina de flujo laminar, con superficie calefactada y sistema de CO<sub>2</sub> acoplado (modelo K-system, IVF Workstation), los ovocitos fueron aspirados del líquido folicular, lavados en sus placas correspondientes de lavado, y colocados en sus respectivas placas de medio de cultivo en el interior de una estufa, o incubador (modelo C200, Labotect), a 37°C y 6 % de CO<sub>2</sub>, perfectamente identificados. Los medios utilizados para gametos y embriones son los de la serie G III, de Vitrolife, que se caracterizan por estar suplementados, la mayoría de ellos, con Albúmina Sérica Humana (HSA-Solution™, Human Serum Albumin): G-Fert™, G1™ y G2™. Las placas están cubiertas por aceite mineral embriotestado (Ovoil™).

Las muestras de tejido testicular fueron descongeladas tras la obtención de ovocitos en la punción folicular, y capacitadas mediante concentración, lavado y posterior adición de Pentoxifilina (para

mejorar la motilidad espermática) en proporción 1:1 a las gotas de medio con espermatozoides procedentes de dicho tejido, si se trataba de un ciclo de TESE+ICSI. Las muestras de ICSI y FIV convencional, tanto las “frescas” como las criopreservadas, se capacitaron mediante gradiente de densidad o mediante “gotitas” si se trataba de un factor masculino severo.

El semen, una vez capacitado (mejorado), se dejó incubando en la estufa, a 37°C y 6% de CO<sub>2</sub>, formando gotitas en una placa, cubiertas con aceite mineral (TESE+ICSI y factor masculino severo) o en tubo de fondo cónico, formando un ángulo de 45° para facilitar el “swim-up” de los espermatozoides (FIV convencional e ICSI sin factor masculino severo), todas identificadas con el nombre de la pareja y el número de Historia clínica.

Todos los ovocitos de la FIV convencional fueron inseminados transcurridas unas horas desde la punción folicular. Sólo los ovocitos en metafase II (M-II, maduros), previamente decumulados, mediante acción química (enzima hialuronidasa, Hyase™ -10x, Vitrolife, diluida en una relación 1:9 con el medio Gamete™, Vitrolife) y mecánica (Stripper®), fueron inyectados en microscopio invertido (con óptica Hoffman, Nikon Diaphot 200 y Nikon Eclipse TE-2000-S) y pletina calefactada (Termo Plate®, Tokai Hit, LTD). Una vez fecundados, los ovocitos estuvieron en la estufa hasta el día siguiente, en donde se confirmó la fecundación al cabo de 16-20 horas, en un microscopio invertido (de óptica Hoffman, Nikon), a 40x.

Se consideró como embrión bien fecundado aquél que contenía 2 pronúcleos (PN) y 2 corpúsculos polares (CP), siendo el resto mal fecundados (3 PN, 4 PN), no fecundados (1 CP) o “dudosos” (2CP, 1PN y 2 CP). Los ovocitos fecundados se siguieron manteniendo en cultivo en las mismas condiciones durante 24 ó 48 horas, siendo cambiados de placa a un medio nuevo todos los días.

La calidad embrionaria se valoró previamente a la transferencia, utilizando los criterios de ASEBIR (9) y en base al estudio en D+1 o en estadio de pronúcleos (10), a la valoración a las 27 horas (11, 12), en determinados casos y a los criterios morfológicos: número de células y grado de fragmentación (13), en D+2 y D+3, estableciéndose 4 categorías o calidades, relacionadas con el pronóstico de embarazo: Muy buena (1,0,0,0), Buena (0,1,0,0), Regular (0,0,1,0) y Mala (0,0,0,1). Se hizo especial hincapié en los embriones dados como “dudosos” en día +1, y que, en su mayoría, fueron considerados como embriones viables (si el desarrollo embrionario fue correcto), pero no transferibles en fresco, siendo criopreservados en la mayor parte de los casos. También se valoraron los embriones bloqueados o parados, así como los que presentaban un alto grado de fragmentación, blastómeras multinucleadas o un ritmo de división inadecuado, considerados todos ellos como no viables.

En los ciclos programados para ello se realizó la técnica del hatching asistido, de tipo químico, con ácido Tyrode o Tyrodes (Acidief Tyrodes Solution, pH 2,3-2,4, Medi Cult), con o sin aspiración de fragmentos.

La transferencia uterina de los embriones se realizó bajo control ecográfico y sondas de tipo rígido (Gynetics, Emtrac Set, Gynetics Medical Products) o más flexibles (Labotect, Embryo Transfer Catheter Set, Labotect). Los embriones no transferidos se criopreservaron para poder ser transferidos en ciclos posteriores (no estudiados). Se realizó soporte de fase lútea con progesterona natural micronizada (Progeffik®, Effik), administrada oral o vaginalmente en dosis de 600 mg/día (en tres dosis de 200 mg), desde el día de la punción. El embarazo se determinó mediante una primera medida de hormona  $\beta$ -hCG en sangre a los 13-15 días post-transferencia, o por un Predictor, prueba en orina, a los 16-18 días post-transfer. La gestación se confirmó con una ecografía a los 21 días post-transferencia. En el estudio se tuvieron en cuenta sólo los embarazos en donde se confirmó la presencia de LFC con una ecografía en la sexta semana de gestación.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS versión 12.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). En el caso de las variables cualitativas, el análisis descriptivo de datos se realizó mediante tablas de distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron mediante media y desviación estándar. Para comprobar la normalidad de las distribuciones de las variables se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para el análisis de variables cuantitativas con variables cualitativas dicotómicas, se utilizó el test “t” de Student y la prueba de Levene para la igualdad de varianzas. Cuando las variables fueron cualitativas, se utilizó el test de “Chi” Cuadrado. Se estableció un error  $\mu=5\%$  y una potencia del 80%.

## RESULTADOS

El resumen de las características del grupo de pacientes que consiguieron embarazo, se resumen en la Tabla 1. Los datos según las técnicas de reproducción asistida se muestran en la Tabla 2.

Del total de las 400 pacientes embarazadas, no todas llegaron a término; hubo 42 abortos y un embarazo ectópico. Por tanto el porcentaje de llegada a término es del 89,25%, si bien es cierto que algunos de los fetos murieron al poco de nacer, bien por malformaciones o por inmadurez; también algunos de los abortos fueron voluntarios (IVE) porque eran incompatibles con la vida. Destaca el gran porcentaje de embarazos múltiples en este grupo, más de la quinta parte (21,28%), con los correspondientes riesgos que ello supone tanto para la madre como para los fetos.

|              | CICLOS | MEDIA $\pm$ DT   | MODA | SUMA  | %     | MINIMO | MAXIMO | RANGO |
|--------------|--------|------------------|------|-------|-------|--------|--------|-------|
| EDAD         | 400    | 33,9 $\pm$ 3,62  | 34   | -     | -     | 22     | 43     | 21    |
| FSH (mUI/ml) | 400    | 6,98 $\pm$ 2,93  | 6    | -     | -     | 1      | 36,8   | 35,8  |
| FOLICULOS    | 400    | 10,73 $\pm$ 4,07 | 12   | 4.292 | -     | 2      | 29     | 27    |
| OVOCITOS     | 400    | 9,19 $\pm$ 4,29  | 7    | 3.675 | 85,62 | 1      | 25     | 24    |
| ATRESICOS    | 400    | 0,6 $\pm$ 0,97   | 0    | 238   | 6,48  | 0      | 6      | 6     |
| INSEM        | 400    | 7,37 $\pm$ 3,67  | 6    | 2.949 | 80,24 | 1      | 20     | 19    |

Tabla 1- Resumen de datos del grupo de embarazadas

|             | CICLOS | MEDIA $\pm$ DT   | %     |
|-------------|--------|------------------|-------|
| FOLIC ICSI  | 319    | 10,82 $\pm$ 4,17 | 80,43 |
| OVOC ICSI   | 319    | 9,11 $\pm$ 4,35  | 79,1  |
| ATR ICSI    | 319    | 0,53 $\pm$ 0,91  | 5,81  |
| INJECT ICSI | 319    | 7,05 $\pm$ 3,64  | 77,4  |
| FOLIC FIV   | 81     | 10,37 $\pm$ 3,65 | 19,57 |
| OVOC FIV    | 81     | 9,48 $\pm$ 4,05  | 20,9  |
| ATR FIV     | 81     | 0,85 $\pm$ 1,17  | 8,98  |
| INSEM FIV   | 81     | 8,63 $\pm$ 3,55  | 91,02 |

Tabla 2- Resumen de características del grupo de embarazadas según la técnica de reproducción asistida

| Indicación Femenina   | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|-----------------------|----------------|----------------|
| Edad                  | 91             | 31,71          |
| Endometriosis         | 18             | 6,27           |
| Ovárica               | 49             | 17,07          |
| FSH alta              | 48             | 16,72          |
| SOP                   | 24             | 8,36           |
| Tubárica              | 28             | 9,76           |
| Cervical              | 3              | 1,05           |
| Uterina               | 13             | 4,53           |
| Abortos de repetición | 1              | 0,35           |
| Otras                 | 12             | 4,18           |
| <b>TOTAL</b>          | <b>287</b>     | <b>100</b>     |

Tabla 3- Indicaciones femeninas

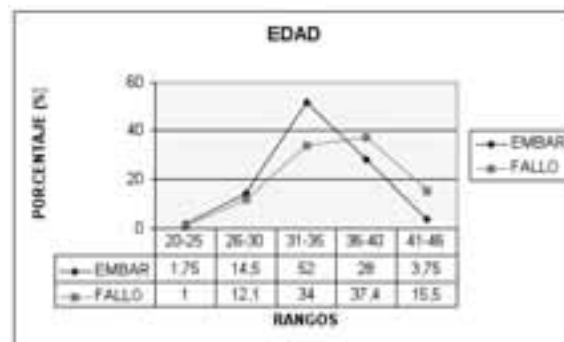
El grupo de pacientes con fallo de fecundación lo forman 206 ciclos consecutivos, cuyas causas se muestran resumidas en la Gráfica 1.

De todas ellas las indicaciones femeninas suponen 160 pacientes, entre indicaciones femeninas y mixtas, lo que representa un 77,67% con respecto al resto de factores (masculino, idiopático). En varias pacientes (un total de 86, un 53,75%) hay más de una indicación, lo que hace un total de 287 antecedentes femeninos diferentes. Existen 50 mujeres (31,25%) con 2; 31 (19,37%) con 3; y 5 pacientes (3,12%) hasta con 4 indicaciones distintas.

Lo que en el laboratorio se considera como factor "ovocitario", es decir, ciclos con 3 ó menos ovocitos, o con una gran proporción de ovocitos atrésicos o inmaduros, aquí se considera, en algunos casos, como factor ovárico. La tabla 3 resume las principales indicaciones femeninas.

La gráfica 2 representa las edades por rangos en ambos grupos, embarazadas y con fallo de fecundación, y su correspondiente porcentaje de pacientes es la que viene a continuación, siendo los distintos rangos de edad: De 20 a 25 años, de 26 a 30, de 31 a 35, de 36 a 40 y de 41 a 46 años. Se trata de una estratificación por rango de quintiles. Las diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos por rangos se enmarcan en color rojo.

En cuanto al resultado del contraste de hipótesis sobre igualdad de varianzas (Prueba de Levene), el valor del estadístico de contraste (F) es 12,208 y el nivel crítico (Sig.) es 0,001. Como este nivel crítico es menor a 0,05, entonces se puede aceptar la hipótesis de varianzas diferentes. Tenemos que ver, por tanto, los resultados del contraste de comparación

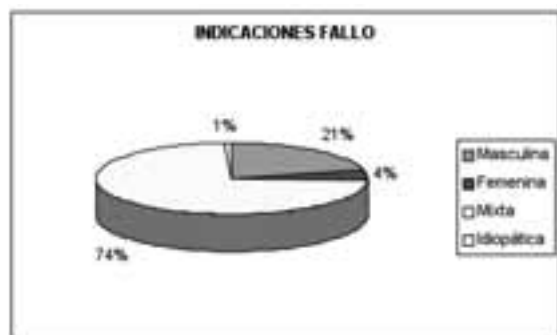


Gráfica 2- Edad en los grupos de embarazadas y con fallo de fecundación estratificada por quintiles

de medias que hay a continuación de "No se han asumido varianzas iguales". El estadístico de contraste (t) es -5,055, los grados de libertad (gl) son: 348,59 y el nivel crítico, Sig. (bilateral), o "p-valor" es menor a 0,05, por lo que no se debe aceptar la hipótesis nula de que las medias son iguales. Es decir, que hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias en las edades de ambos grupos.

Además si hiciéramos una comparación entre las mujeres que hay con factor etario, es decir, con edades iguales o superiores a los 37 años, observamos que también es estadísticamente significativa dicha diferencia entre los dos grupos. En el grupo de embarazadas las mujeres son 91 (22,75%), mientras que el grupo con fallo de fecundación, a pesar de ser el mismo número, 91, suponen el 44,17%. Utilizando un test de "Chi cuadrado", el valor de "p" es aproximadamente de 0, que al ser menor de 0,05 (siempre con un intervalo de confianza del 95%), nos demuestra lo anteriormente expuesto.

En cuanto a la edad, por rangos, más de la mitad de las pacientes en el grupo gestante (52%) tienen una edad entre 31 y 35 años (en el grupo con fallo hay un 34%) y sólo un 3,75% tienen más de 40 años, porcentaje que alcanza hasta el 15,5% en el grupo con fallo de fecundación, en donde la mayoría de mujeres se sitúa en el rango de edad entre 36 y 40 años (37,4%). Es decir, no sólo hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los dos grupos, sino que además el porcentaje de pacientes afeadas es claramente superior en el grupo con fallo de fecundación.

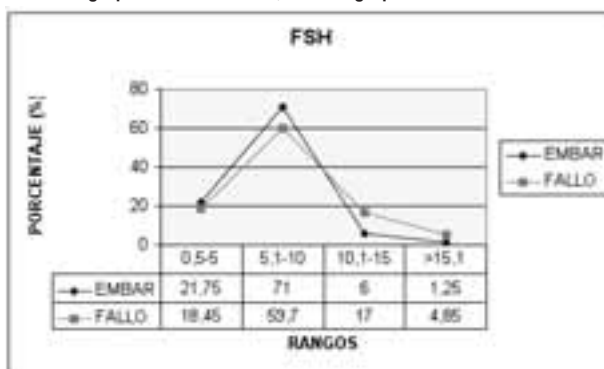


Gráfica 1- Indicaciones en el grupo de fallo de fecundación

En cuanto al número de pacientes con FSH alta (Gráfica 3), que se podría considerar a partir de 10 mU/ml, en el grupo gestante es de 29 de un total de 400 (7,25%) y en el grupo con fallo de fecundación de 48 de un total de 206 (23,3%). Si se hace una prueba de "Chi cuadrado" también se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos porcentajes (intervalo de confianza del 95% y significancia estadística con "p" <0,05), pues el valor de "p": <0,05.

Las indicaciones de ambos grupos (masculina, femenina, mixta e idiopática) son comparadas en la siguiente tabla 4, observándose diferencias estadísticamente significativas cuando se utiliza una prueba de "Chi cuadrado", en todas ellas excepto en la idiopática o de origen desconocido. Es decir, hay un mayor porcentaje de casos en los que prevalece sólo el factor masculino y sólo el factor femenino en el grupo gestante y de indicación mixta, en donde hay un factor o indicación de esterilidad en ambos miembros de la pareja en el grupo estudio. Y dentro de estas las indicaciones femeninas se subdividen en la tabla 5.

EMBAR: grupo de embarazadas; FALLO: grupo con fallo de fecundación



Gráfica 3- FSH en mU/ml en ambos grupos, estratificadas por cuarteles

|              | Embarazo       | Embarazo       | Fallo          | Fallo          |         |           |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|-----------|
| Indicación   | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | p valor | SIGNIFIC. |
| Masculina    | 166            | 41,5           | 44             | 21,36          | <0,05   | SI        |
| Femenina     | 40             | 10             | 9              | 4,37           | 0,016   | SI        |
| Mixta        | 184            | 46             | 151            | 73,3           | <0,05   | SI        |
| Idiopática   | 10             | 2,5            | 2              | 0,97           | 0,2     | NO        |
| <b>TOTAL</b> | <b>400</b>     | <b>100</b>     | <b>206</b>     | <b>100</b>     |         |           |

Tabla 4- Comparación entre las indicaciones en los grupos con embarazo y con fallo de fecundación

| Indicación   | Embarazo       | Embarazado     | Fallo          | Fallo          |         |           |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|-----------|
| Femenina     | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | p valor | SIGNIFIC. |
| Edad         | 91             | 29,07          | 91             | 31,71          | 0,483   | NO        |
| Endometr.    | 23             | 7,35           | 18             | 6,27           | 0,601   | NO        |
| Ovárica      | 49             | 15,65          | 49             | 17,07          | 0,638   | NO        |
| FSH alta     | 37             | 11,82          | 48             | 16,72          | 0,085   | NO        |
| SOP          | 53             | 16,93          | 24             | 8,36           | 0,001   | SI        |
| Tubárica     | 35             | 11,18          | 28             | 9,76           | 0,569   | NO        |
| Cervical     | 6              | 1,92           | 3              | 1,05           | 0,38    | NO        |
| Uterina      | 9              | 2,85           | 13             | 4,53           | 0,281   | NO        |
| Abor de rep  | 5              | 1,6            | 1              | 0,35           | 0,124   | NO        |
| Otras        | 5              | 1,6            | 12             | 4,18           | 0,056   | NO        |
| <b>TOTAL</b> | <b>313</b>     | <b>99,97</b>   | <b>287</b>     | <b>100</b>     |         |           |

Tabla 5- Comparación entre las distintas indicaciones femeninas en ambos grupos

## DISCUSIÓN

En este estudio, en el que se han comparado una serie de variables, entre un grupo con fallo de fecundación y otro en el que ha habido embarazo, en el mismo periodo de tiempo, se ha llegado a unas conclusiones muy claras y a otras que no lo son tanto. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las medias de edades, FSH al comienzo del ciclo, número de folículos maduros, de ovocitos recuperados tras la punción folicular, de ovocitos maduros (en ICSI) y de ovocitos inseminados; no así en ovocitos atrésicos, ni en inmaduros ni madurados (ICSI). Es decir, un ciclo puede ir mal si se cumple alguna de estas circunstancias: mujeres mayores de 37 años, FSH elevada, número de folículos maduros, ovocitos obtenidos e inseminados inferior a 5, o un alto porcentaje de inmadurez o atresia en los ovocitos obtenidos. En un estudio realizado en 2005 sobre datos de 10 años en una clínica canadiense, ya comentan que el número de folículos y ovocitos maduros, así como la edad de la mujer son datos importantes en los ciclos con fallo de fecundación (14).

También hay diferencias en la T.R.A. utilizada (es mejor realizar una técnica mixta que una FIV convencional), el tipo de capacitación de la muestra (mejor gradientes), la indicación (peor pronóstico si es mixta) y, curiosamente, la indicación femenina "S.O.P.", que es significativamente mayor en el grupo de las embarazadas.

Ante un fallo total de fecundación en FIV cabe la alternativa de rescatar los ovocitos no fecundados mediante ICSI (15, 16), aunque con resultados muy pobres, o dar por cancelado el ciclo, que es lo recomendable, e intentar una ICSI en una próxima ocasión (17). En los fallos de ICSI la única opción es seguir realizando microinyección (18). Si persiste el fallo, habrá que cambiar de gameto.

Cuando se produce un fallo de fecundación puede recomendarse un nuevo ciclo con gametos propios, pues hasta en el 82,64% de los ciclos realizados posteriormente en nuestra clínica en las mismas parejas estudiadas se consiguen embriones (y embarazos en más de una quinta parte), siempre y cuando no haya un resultado de FISH o de fragmentación de ADN espermático alterado.

Hasta en un 45% (22 de 49) de los varones que han tenido muy baja tasa de fecundación o fallo total se observa un FISH alterado, cuando en el total de casos, como el factor masculino, abortos de repetición, mala calidad embrionaria, no embarazo, mixta, factor femenino, cariotipo anómalo y sin indicación, ronda el 23% (56 de 239). En las siguientes figuras se observa un ejemplo de FISH alterado en espermatozoides, en este caso una disomía sexual (figura 1), y un FISH normal.

Una buena solución para los casos de baja respuesta y factor etario sería la donación de ovocitos, que en los últimos años está siendo muy demandada, consiguiéndose altas tasas de gestación. Junto con el fallo ovárico prematuro, serían las indicaciones más frecuentes, que se pueden dividir en dos grandes grupos, en función de la ausencia o presencia de función ovárica (19).

Hasta en un 56,31% de los pacientes con fallo de fecundación se produce en un primer ciclo, un 27,18% en el segundo y sólo un 1,94% en un tercero; se contabiliza hasta casi el 7% (6,79%) las ocasiones en que anteriormente se ha tenido que cancelar un ciclo en estos mismos pacientes, por baja respuesta, crecimiento anómalo de los folículos, etc, y como dato importante: hasta casi un 8% (7,76%) de estas parejas han tenido embarazos anteriores en reproducción asistida, lo que vuelve a dar idea de que cada ciclo es diferente.

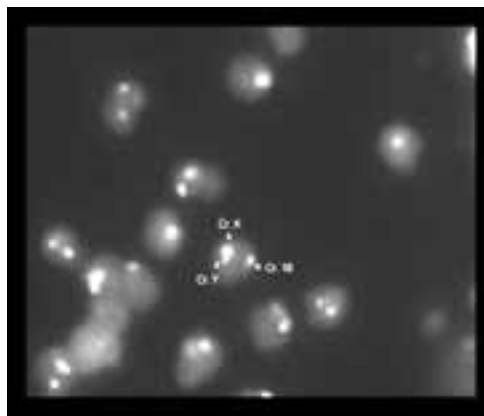


Figura 1- FISH alterado

En cuanto a los ciclos de FIV/ICSI anteriores estudiados en el grupo con fallo de fecundación se han verificado un total de 97 en 80 parejas (el 38,83%), consiguiéndose llegar a la transferencia embrionaria en 65 de ellas (81,25%) y al niño sano en casa en tan sólo 6 ocasiones de los 17 embarazos finales (tasa de gestación/señora del 26,15%); estos datos suponen un éxito del 35,3% frente al elevado 64,7% de aborto y de únicamente un 6,19% si se contabilizan los 97 ciclos iniciados, lo que da idea de la dificultad del embarazo a término en este tipo de pacientes.

Además si se cuentan también los ciclos anteriores de IAC: de 109 tratamientos realizados en la clínica Ginefiv en 36 pacientes (un 17,48% del total del grupo) tan sólo en 1 ocasión (0,92%) ocurrió el embarazo, que terminó en aborto, datos que ponen de manifiesto, una vez más, que este grupo es realmente complejo de tratar con éxito.

Si estudiamos además, los ciclos posteriores que se han realizado este tipo de parejas, observamos los siguientes datos: de las 206, hasta 80 no volvieron a la clínica, pero se conoce de la existencia de, al menos 4 gestaciones espontáneas, una acabada en aborto. De las 126 parejas restantes, 125 realizan al menos un ciclo de FIV/ICSI (1 se canceló por baja respuesta) y otra se hizo un ciclo de IAD (Inseminación Artificial de Donante). Hasta 24 de las 124 (19,35%) hicieron más de un tipo de ciclo, es decir, de gametos propios y de donación (sólo uno o ambos): un total de 207, repartidos entre 121 propios (58,45%) y 81 (41,55%) de "donación", de los que hubo transferencia embrionaria en el 85,99% (178).

En los ciclos posteriores al fallo de fecundación con gametos propios (121) se observó un nuevo fallo en el 17,36% (21), pero también hubo 28 embarazos (23,14% de tasa de gestación/ciclo), con un 61,71% de evolución a término (17). En los restantes 81 ciclos, de "donación", se consiguieron 32 embarazos (37,21%), con un 78,13% (25) de "niño sano en casa".

Aunque hay diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de embarazo/ciclo ( $p: 0,028$ ), no se da en la tasa de evolución ( $p: 0,14$ ) si comparamos ciclos posteriores con gametos propios o donados en parejas con fallo de fecundación. Se puede recomendar realizar otro ciclo a estas parejas teniendo en cuenta que en más del 80% de los ciclos posteriores se consiguen embriones, y hasta embarazo en casi la quinta parte, siempre y cuando un resultado de FISH y fragmentación espermática sean normales. Hay que intentar agotar todas las posibilidades para conseguir un hijo biológico, pero con dos fallos de fecundación lo más recomendable es cambiar de gameto.

## CONCLUSIONES

Por tanto podríamos concluir que es importante intentar saber o averiguar en qué medida puede influir en un ciclo cada uno de los factores estudiados, teniendo en cuenta que un ciclo de FIV/ICSI tiene un mal pronóstico en parejas estériles si la edad materna es superior a 37 años; una baja reserva ovárica (FSH > 10 mUI/ml) en mujeres estériles es de mal pronóstico para la consecución de embarazo tras ciclos de FIV/ICSI; una buena respuesta ovocitaria, entre 6 y 10 ovocitos maduros, evita muchos fallos de fecundación en parejas estériles, independientemente de la calidad del semen; las parejas estériles con

factor masculino y femenino concurrentes supone un factor de mal pronóstico, destacando que la endometriosis no es una indicación femenina clara que pronostique un fallo de fecundación. Se debe aconsejar a la pareja antes de comenzar el mismo si realmente merece la pena seguir adelante, sabiendo que la suma de dichas variables disminuye la posibilidad del embarazo, e incluso de que no haya embriones. Algunas de las razones que pueden desaconsejar la continuación del ciclo podrían ser los motivos económicos y los estadísticos para cualquier centro de reproducción asistida, pues siempre se trataría de casos con malos resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aboujaoude I et al. Normal spermatozoa: IVF or ICSI ?. Abstracts of the 15 th Annual Meeting of the ESHRE, 1999. Tours, France.
2. Payne D, Flaherty SP et al. Successful treatment of severe male factor infertility in 100 consecutive cycles using intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 1994, 9: 2051-57.
3. Mau UA et al. Chromosomal finding in 150 couples referred for genetic counselling prior to intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 1997, 12: 930-937.
4. Plachot M. The human oocyte. Genetic aspects. *Ann Genet*, 1997, 40: 115-120.
5. Meschede D, De Geyter et al. Genetic risk in micromanipulative assisted reproduction. *Hum Reprod*, 1995, 10: 2880-2888.
6. Hershtlag A, Kaplan EH et al. Heterogeneity in patient populations explains differences in vitro fertilization programs. *Fertil Steril*, 1991, 56: 913-17.
7. Yovel I, Geva E et al. Análisis of the fourth to the eight in vitro fertilization treatments after three previously failed attempts. *Hum Reprod*, 1994, 9: 738-41.
8. Fishel S, Aslam I, Lisi F et al. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in vitro conception ?. *Hum Reprod* 2000; 15: 1278-83.
9. Cuadernos de Embriología Clínica. ASEBIR (Asociación para el estudio de la biología de la reproducción). II.- Criterios de Valoración Morfológicos de Oocitos, Embriones tempranos y Blastocistos Humanos. Comisión de Trabajo ASEBIR. Coordinadores: Ardoj M y Calderón G. Ponentes: Cuadros J; Herrero R; Figueroa M<sup>a</sup> J, Moreno JM, Ortiz A, Prados F, Rodríguez L, Santaló J, de los Santos M<sup>a</sup> J y Ten J. Madrid. 2007.
10. Scott L. A, Smith S.: The successful use of pronuclear embryo transfer the day following oocyte retrieval. *Human Reprod*. 1998; 13: 1003-1013.
11. Nagy, Z et al. Time-course of oocytes activation, pronucleus formation and cleavage in human oocytes fertilized by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 1994. 1994, 9, 1743-1748.
12. Van Wissen B et al: Timing of pronuclear development and first cleavages in human embryos after subzonal insemination: influence of sperm phenotype. *Hum Reprod* 1995, 10: 642-648.
13. Calderón G, Prados N, Caligara C, Mantuana E, Navarro J, Pellicer A y Remohí J. Calidad embrionaria. Indicadores predictivos de vitalidad. En: Remohí J, Pellicer A, Simón C y Navarro J (eds). *Reproducción Humana*. Madrid. Mc Graw-Hill Interamericana de España S.A.U. 2<sup>a</sup> ed. 2002: 463-468.
14. Esfandiari N, Javed MH, Gotlieb L, Casper RF. Complete failed fertilization after intracytoplasmic sperm injection-analysis of 10 years' data. *Int J Fertil Womens Med*. 2005 Jul-Aug; 50 (4): 187-192.
15. Yuzpe AA, Liu Z, Fluker MR. Rescue intracytoplasmic sperm injection (ICSI)-salvaging in vitro fertilization (IVF) cycles after total or near-total fertilization failure. *Fertil Steril* 2000; 73: 1115-1119.
16. Kuczynski W, Dhont M, Grygoruk C et al. Rescue ICSI of unfertilized oocytes after IVF. *Human Reprod* 2002; 17: 2423-2427.
17. Van der Westerlaken L, Helmerhorst F, Dieben S et al. Intracytoplasmic sperm injection as a treatment for unexplained total fertilization failure or low fertilization after conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83: 612-617.
18. Yanagida K. Complete fertilization failure in ICSI. *Hum Cell* 2004 Dec; 17 (4): 187-193.
19. Bosch E, Bellver J, Escudero E, Pellicer A, Rodríguez M, Vidal C, Gaytán J y Remohí J. Donación de ovocitos. En: Remohí J, Pellicer A, Simón C y Navarro J (eds). *Reproducción Humana*. Madrid. Mc Graw-Hill Interamericana de España S.A.U. 2<sup>a</sup> ed. 2002: 489-498.

## Caso Clínico

# Importancia del diagnóstico y tratamiento intrauterino del bocio fetal hipotiroideo

*Importance of the diagnosis and intrauterine treatment of the foetal goiter hipotiroideo*

**Martínez A, Raga F, Bonilla F**

Servicio Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

## RESUMEN

El bocio fetal hipotiroideo, además de complicaciones obstétricas, puede conllevar alteraciones del desarrollo neurológico, de ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz.

Presentamos el caso de un bocio fetal diagnosticado a las 33 semanas de gestación durante ecografía rutinaria, observándose mediante ultrasonidos una masa a nivel del cuello fetal, con hiperextensión del cuello y polihidramnios. El análisis de hormonas tiroideas en líquido amniótico confirmó la presencia de un hipotiroidismo fetal, por lo que se instauró tratamiento con levotiroxina intraamniótica. La evolución fue satisfactoria, con disminución del volumen del bocio, del polihidramnios y de la TSH.

## PALABRAS CLAVE

Masa en cuello fetal, Bocio fetal intrauterino, Hipotiroidismo, Tiroxina, Tratamiento prenatal.

## ABSTRACT

Fetal goiter hypothyroidism, as well as obstetric complications, can lead to neurological disorders, hence the importance of early diagnosis and treatment.

We report a case of fetal goiter diagnosed at 33 weeks of gestation during routine ultrasound examination, a mass was observed by ultrasound at the fetal neck with hyperextension of the neck and polyhydramnios. The analysis of thyroid hormones in amniotic fluid confirmed the presence of fetal hypothyroidism, therefore, treatment with intra-amniotic levothyroxine was established. The outcome was satisfactory, with a decrease in the volume of goiter, the polyhydramnios and TSH.

## KEYWORDS

Fetal neck mass, Intrauterine fetal goiter, Hypothyroidism, Thyroxine, Prenatal therapy.

## INTRODUCCIÓN

El yodo es un micronutriente esencial, su función es intervenir en la síntesis de hormonas tiroideas, que participan en el desarrollo cerebral, crecimiento y regulación del metabolismo fetal.

Las necesidades mínimas de yodo varían en función de la edad y demandas metabólicas, siendo de 50 µg/día desde el nacimiento hasta los 12 meses de vida, de 90 µg/día entre los 1 y 6 años, de 120-150 en la adolescencia y edad adulta y entre 250 y 300 durante embarazo y lactancia.

La falta de yodo en la embarazada se postula como la principal causa evitable de lesión cerebral en el niño. Pues la falta de yodo en la alimentación de una paciente gestante puede conllevar enfermedades tiroideas y causar lesiones cerebrales en el niño durante el embarazo y la lactancia.

Presentamos el caso clínico de una paciente diagnosticada de bocio fetal intrauterino con hipotiroidismo fetal y que fue tratado con inyección intraamniótica de levotiroxina con éxito.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años de edad sin antecedentes personales de interés, de origen Latino Americano y recién llegada a España, encontrándose embarazada de 3º trimestre.

Nuestra primera toma de contacto con la paciente es en el servicio de urgencias ginecológicas de nuestro hospital, donde la paciente consulta por síndrome miccional. Se trata de una primigesta de 33 semanas de edad gestacional, sin control previo de la gestación, no habiéndose realizado ningún seguimiento analítico ni ecográfico con anterioridad a lo largo del embarazo. En el transcurso de la ecografía abdominal observamos la presencia de una masa a nivel del cuello fetal, asociando hiperextensión del cuello y polihidramnios. Ante estos hallazgos iniciales la paciente pasa a ser estudiada en nuestra sección de diagnóstico prenatal y obstetricia de alto riesgo, donde es sometida a control ecográfico y analítico completo.

Ecográficamente encontramos un feto varón con FCF a 142 lpm, en situación podálica, con una biometría adecuada a la edad gestacional y en el que nos llama la atención la existencia de una masa (de 43x37 mm) de aspecto bilobulado en el cuello fetal, compatible con la glándula tiroides aumentada de tamaño, asociando hiperextensión cervical del feto, junto con polihidramnios moderado y una burbuja gástrica disminuida de su tamaño habitual. (Figuras 1 y 2).

Se procedió a realizar amniocentesis con resultado de cariotipo 46 XY normal de varón, y valores de hormonas tiroideas que confirmaron tratarse de un hipotiroidismo fetal. T4 libre de 0.4 ng/dL y TSH de 5.9 mU/L, es decir, T4 disminuida y TSH elevada respecto a valores de referencia.

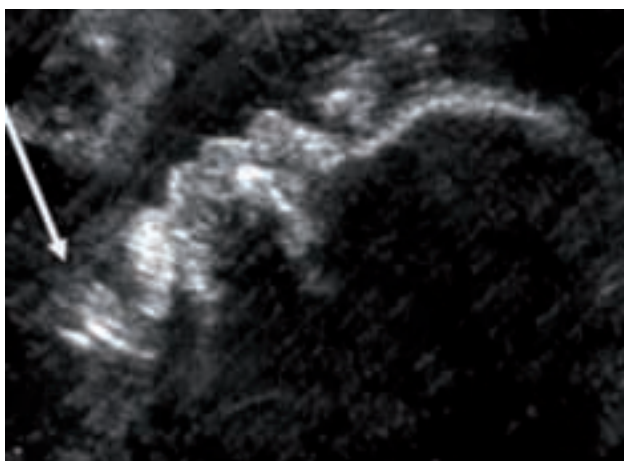
## CORRESPONDENCIA:

**Dra. Ana Martínez Aspas;**

Dirección: Servicio Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario de Valencia

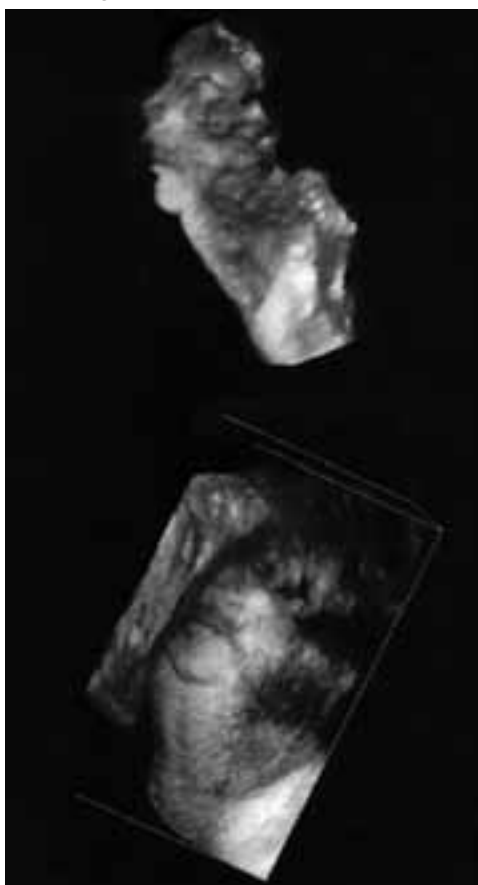
Av. Blasco Ibañez, 17 - 46010 Valencia (España)

Email: amaras82@hotmail.com



**Figura 1-** Ecografía 2D: Corte sagital del perfil fetal indicándose con la flecha la tumoración del cuello y la cabeza extendida

#### Ecografía 3D de la tumoración tiroidea



**Figura 2-** El tamaño, forma y extensión de la tumoración, así como la hiperextensión de la cabeza se ven mucho mejor que en la imagen 2D

El perfil tiroideo materno reveló una T4 en límites de normalidad (1.8 ng/dL) a expensas de un aumento de TSH (6.9 µg/mL), tratándose por tanto de un hipotiroidismo subclínico de la gestante.

Nos encontramos con un caso de bocio fetal hipotiroideo en una gestante con hipotiroidismo subclínico.

Se instaura tratamiento con levotiroxina 50 µg diarios vía oral para conseguir situación eutiroides en la gestante, asociando el suplemento polivitamínico y hierro ferroso.

Al mismo tiempo se administró levotiroxina (T4) mediante inyección intraamniótica en dosis de 200 µg semanales, pudiendo observar durante el citado tratamiento que se producía una disminución del volumen del bocio (32x27 mm) y reducción del polihidramnios.

En la semana previa a la finalización del embarazo se realizó una nueva amniocentesis, en la que pudimos comprobar la madurez pulmonar del feto mediante el índice de lecitina/esfingomielina (siendo mayor de dos) y también observar la evolución de T4 y TSH en líquido amniótico, con una respuesta de las mismas adecuada con el tratamiento seguido (es decir, aumento de T4 y disminución de TSH respectivamente).

La gestación se finalizó con una cesárea electiva a las 38 semanas por persistir el feto en podálica. Naciendo un varón de 3020g, con índice de Apgar 9/10 y pH 7.31. La exploración somera del recién nacido fue normal, con ecografía de la glándula tiroidea sin hallazgos patológicos y perfil tiroideo dentro de la normalidad sin precisar tratamiento. El niño sigue control por parte de pediatría y actualmente el desarrollo neurológico y motor es el adecuado para un niño de su edad.

Del mismo modo, el control analítico hormonal de la madre en el puerperio, reveló un regreso a la normalidad de las hormonas tiroideas, sin requerir tratamiento de mantenimiento.

#### DISCUSIÓN

Las masas localizadas a nivel de cara anterior del cuello fetal son un diagnóstico poco frecuente en segundo y tercer trimestre de embarazo. Una ecografía rutinaria detallada puede revelar la presencia de bocios fetales intrauterinos, que normalmente aparecen como tumoraciones simétricas y homogéneas en cara anterior del cuello, junto con hiperextensión cervical y polihidramnios acompañante (1).

El hipotiroidismo congénito primario se da en 1/3000 – 1/4000 nacimientos, siendo una de las causas tratables más comunes de retraso mental (1-2). El 80% de los casos se deben a disgenesias de la glándula tiroidea, el 15% a dishormonogénesis tiroideas causadas por defectos bioquímicos hereditarios recesivos en algunos de los pasos de la síntesis de yodotironina, y el 5% restante por desórdenes hipotálamo-hipofisarios (3).

Aunque los hay hipertiroideos, en la mayoría de casos se acepta que el bocio es el resultante de un aumento de la secreción de TSH en respuesta al bloqueo metabólico en la síntesis de hormona tiroidea (4).

Aunque el bocio es infrecuente, es peligroso por las consecuencias anteparto (polihidramnios, hiperextensión del cuello), intraparto (distocias de causa fetal y desproporción pelvi-fetal) postparto (asfixia por obstrucción de vías respiratorias y de esófago), y para toda la vida (retraso mental, alteraciones neuromotoras, desarrollo intelectual anormal, déficits visuales y espaciales, de habilidades percentuales y del lenguaje, etc.). De aquí la importancia de su diagnóstico precoz y administración del tratamiento hormonal apropiado, que podrá prevenir secuelas neurológicas (1,4).

El grado de lesión neurológica residual que será definitivo está relacionado con la severidad del hipotiroidismo congénito, determinado por las bajas concentraciones séricas de tiroxina al realizar el diagnóstico y la edad gestacional o neonatal en que se realizó este (3).

En cuanto al diagnóstico es importante determinar los niveles de TSH y T4 en líquido amniótico mediante amniocentesis (método indirecto) o directamente en sangre fetal por medio de cordocentesis. La cordocentesis se considera el gold standard, midiendo niveles de TSH fetal, T3 libre y T4 libre (1,3,5). La cordocentesis tiene mayor riesgo de efectos adversos como infección, hemorragia fetal, bradicardia, rotura prematura de membranas y muerte fetal...(3-4)

Ecográficamente, el bocio intrauterino se muestra como una tumoración sólida, generalmente bilobulada, refringente que puede alcanzar tamaños muy variables (1,3-4,6-7). Suele observarse una marcada hiperextensión del cuello fetal y polihidramnios secundario a la obstrucción esofágica al no poder realizar el feto los movimientos deglutorios (1,3-4). No es infrecuente la restricción del crecimiento fetal. Con Doppler la tumoración está muy vascularizada, con flujos anómalos centrales y peritumorales semejantes a los que se observan en procesos malignos (3,7-8). Son frecuentes las taqui o bradicardias, la cardiomegalia, el derrame pleural y pericárdico y el fallo cardíaco, todo ello consecuencia de la hipervascularización tumoral (8).

Debemos plantearnos diagnóstico diferencial del bocio fetal con otras masas cervicales observadas mediante ecografía como el teratoma, quiste del conducto tirogloso, higroma quístico, linfagioma, hemangioma...(1,3,5-6).

Si se diagnostica un hipotiroidismo, el tratamiento se realiza mediante el aporte al líquido amniótico de levo-tiroxina, (150-300 µg) (o 10 µg por Kg/peso estimado) o triyodotironina (60-120 µg) a dosis variables y en tandas semanales sucesivas mientras se observa la reducción del polihidramnios, del volumen del tamaño del bocio mediante ecografía y de la congestión y fallo cardíaco determinando el pico de máxima velocidad sistólica en carótidas comunes, vena cava superior y función cardíaca con Doppler (3,5,8-10). La administración debe hacerse en líquido amniótico pues el paso transplacentario de tiroxina es mínimo (3). Y se realizan amniocentesis o cordocentesis seriadas para seguir los cambios en el metabolismo tiroideo fetal (3,10).

Existen estudios que sugieren que más del 90% de la tiroxina administrada en líquido amniótico se ha absorbido en menos de 24 horas (3).

Otra alternativa de tratamiento consiste en la administración de TRIAC (ácido 3,5,3-triyodotiroacético) a la madre, un análogo T3-derivado que sí pasa la barrera placentaria e inicia su efecto a las 3-4 horas (la tiroxina lo hace a las 24-48 horas) teniendo un tiempo de vida media mucho más corto (1-2 días) que la propia tiroxina (6-7 días) (3). Su comodidad así como su rapidez de acción la hace ideal para casos agudos.

Con ambos se ha observado la reducción del bocio, del polihidramnios, del fallo cardíaco y la regulación de la función tiroidea, habiendo nacido fetos normales que han evolucionado con desarrollo neuromotor normal.

Manteniendo la situación eutiroidea obtendremos un crecimiento intrauterino normal y un correcto desarrollo del sistema nervioso central, también, al disminuir el polihidramnios existe menor riesgo de rotura prematura de membranas y parto pretérmino, y al descender el tamaño del bocio es menor la hiperextensión del cuello y existe menor riesgo de distocia en el parto (1).

En conclusión, dada la morbi-mortalidad asociada al bocio hipotiroideo congénito es importante su diagnóstico y tratamiento precoz para disminuir sus secuelas y complicaciones. Empleando para el diagnóstico la ecografía, en combinación con el estudio de hormonas tiroideas en líquido amniótico o sangre fetal, mediante amniocentesis o cordocentesis respectivamente. El tratamiento con tiroxina intraamniótica pretende suprimir los niveles de TSH y disminuir el tamaño del bocio. Posteriormente el seguimiento de estos casos permite confirmar los efectos beneficiosos de la terapia prenatal para prevenir fundamentalmente los déficits a nivel de sistema nervioso central (3).

## BIBLIOGRAFÍA

- Göktolg Ü, Karasahin E, Gezginç K, Fidan U, Ergün A, Baser I. Intrauterine fetal goiter: diagnosis and management. Taiwan J Obst Gynecol. 2008 March; 47(1):87-90.
- Macchia PE, De Fellice M, Di Lauro R. Molecular genetics of congenital hypothyroidism. Curr. Opin. Genet. Dev. 1999; 9:289-294.
- Agrawal P, Ogilvy-Stuart A, Lees C. Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidism. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:501-505.
- Ribault V, Castanet M, Bartrand A, Guibourdenche J, Vuillard E, Luton D, Polak M. Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. J Clin Endocrinol Metab 94:3731-3739, 2009).
- Gruner C, Kollert A, Wildt L, Dorr HG, Beinder E, Lang N. Intrauterine treatment of fetal goitrous hypothyroidism controlled by determination of thyroid-stimulating hormone in fetal serum. Fetal.Diagn,Ther.2001;16:47-51.
- Ho SS, Metreweli C. Normal fetal thyroid volume. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;11:118-122.
- Solimans S, Mc Graffth F, Brennan B, Glazebrook K. Color Doppler imaging of the thyroid gland in a fetus with congenital goiter: a case report. Am. J. Perinatol. 1994; 11:21-23.
- Morine M, Takeda T, Minekawa R, Sugiyama T, Wasada K, Mizutany T, Suehar N. Antenatal diagnosis and treatment of a case of fetal goitrous hypothyroidism associated with high-output cardiac failure. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2002; 19:506-509.
- Fisher DA. Fetal thyroid function, diagnosis and management of fetal thyroid disorders. Clin. Obstet. Gynecol. 1997;40:16-31.
- Perrotin F, Semberly-Teveau C, Haddad G, Lyonais C, Lansac J, Body G. Prenatal diagnosis and early in utero management of fetal dysmorphogenetic goiter. Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol. 2001;94:309-314.

## Caso Clínico

# Síndrome de dolor regional complejo. Parto vaginal en paciente usuaria de estimulación medular

*Complex regional pain syndrome. Vaginal delivery in patient using spinal cord stimulation*

**Zornoza V, Garrido RA, Luengo A, López C, Haya J**

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

## RESUMEN

La estimulación de la médula espinal es un tratamiento efectivo en múltiples clases de dolor crónico. Requiere un electrodo inserto en el espacio epidural y un generador de corriente situado en fosa iliaca. Su seguridad no es conocida durante embarazo y parto. Existe escasa literatura publicada al respecto. Presentamos el caso de una gestante que porta este dispositivo debido a un síndrome de dolor regional complejo tipo II, patología que le produce alteraciones sensoriales, motoras y autonómicas en el brazo derecho. La paciente cursó un embarazo normal que finalizó mediante un parto vaginal sin complicaciones reseñables.

## PALABRAS CLAVE

Síndrome de dolor regional complejo. Estimulación de la médula espinal. Embarazo. Parto.

## ABSTRACT

Spinal cord stimulation is an effective treatment for many types of chronic pain. It requires an electrode inserted into the epidural space and a power generator located in the iliac fossa. Security during pregnancy and childbirth is unknown. There is very little literature about that respect. We report the case of a pregnant woman user of this kind of device due to a complex regional pain syndrome type II. This pathology causes sensory, motor and autonomic disturbances in the right arm. The patient developed a normal pregnancy. She had a vaginal delivery without significant complications.

## KEYWORDS

Complex regional pain syndrome. Spinal cord, electric stimulation. Pregnancy. Parturition.

## CORRESPONDENCIA:

**Dra. Vanesa Zornoza García;**  
Servicio Ginecología y Obstetricia  
Hospital General Universitario de Ciudad Real  
C/ Tomelloso, s/n. 13005. Ciudad Real  
E-mail: vzornoza@hotmail.com  
Tlf: 647 866 125

## INTRODUCCIÓN

Dentro de los tratamientos del dolor se encuentra la estimulación de la médula espinal, cuya base científica parte de la teoría del control de las puertas, propuesta por Melzack y Wall en 1965. Esta teoría sugiere que la estimulación de fibras aferentes puede inhibir la transmisión del dolor a nivel de las astas dorsales (1-3). Para ello, se coloca quirúrgicamente un electrodo en el espacio epidural a nivel de la raíz nerviosa que inerva el área afectada. El generador de pulsos, que suministra la corriente, se localiza en un bolsillo subcutáneo en hipocondrio o en una de las fosas ilíacas. La corriente eléctrica induce parestesia, sensación que suprime el dolor. El paciente puede adaptar la intensidad de la corriente mediante un mecanismo de radiofrecuencia. (1,4).

Este tratamiento es utilizado en distintos tipos de algias crónicas. Entre ellas, el síndrome de dolor regional complejo (SDRC), patología que presenta nuestra paciente en su variante tipo II, con afectación del miembro superior derecho.

El SDRC tiene una prevalencia total de 20/100.000 habitantes, dos a tres veces más frecuente en mujeres. Se divide en tipo I (de origen neurológico) y tipo II (de origen traumático), anteriormente llamados distrofia simpática refleja y causalgia, respectivamente.(5).

El SDRC tipo II ocurre en la mayoría de los casos tras el daño de un nervio periférico ya sea por una fractura o por cirugía. En el territorio del nervio afectado aparece dolor crónico de inicio espontáneo e intensidad desproporcionada. Existen asimismo alteraciones autonómicas: edema distal, cambios de temperatura de la piel, alteración en la sudoración, atrofia de piel y músculo; sensoriales: hiperalgesia y alodinia. Y motoras: contracturas, restricción de movimientos, debilidad motora y distonía. (6).

La fisiopatología continúa siendo desconocida. Se discuten varias teorías (7):

- Alteración del sistema nervioso simpático, que produce sustancias que activan los nociceptores, al tiempo que produce trastornos vasomotores.
- Aumento de la sensibilidad de los nociceptores a las catecolaminas.
- Enfermedad inflamatoria neurogénica.
- Predisposición genética con aumento del HLA-DQ1.

No existe un gold-standart y el diagnóstico es principalmente clínico. (6,7).

El tratamiento tiene como objetivo reducir el dolor y mejorar la función del miembro afecto. Hay pocos estudios publicados. Se han intentado múltiples alternativas, desde rehabilitación con fisioterapia,

corticoides, anticuerpos TNF-alfa, radicales libres, bloqueo simpático, antiinflamatorios no esteroideos, calcitonina, bifosfonatos, hasta técnicas invasivas como simpatectomía y estimulación de la médula espinal. (4,7)

La estimulación eléctrica no carece de inconvenientes: interferencias electromagnéticas con algunos equipos médicos (resonancia magnética nuclear, desfibrilador, litotricia, ultrasonidos de alta frecuencia, electrocauterización monopolar) e incluso detectores antirrobo, que pueden dañar el dispositivo, afectar a su funcionamiento, producir lesiones al paciente e incluso la muerte. No se ha establecido la seguridad ni efectividad durante el embarazo y el parto (1,3). Según nuestra revisión bibliográfica, hay sólo tres casos publicados de gestantes con este tipo de tratamiento. Dos de ellas tuvieron un parto vaginal y la tercera un parto mediante cesárea, todas ellas con un buen resultado obstétrico. (8-10)

### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 30 años, primigesta, que tras un embarazo de curso normal, acudió a las 40 semanas de gestación a nuestro servicio de Urgencias por trabajo de parto. Entre sus antecedentes: asma intrínseco, duplicidad renoureteral izquierda normofuncionante, condromalacia rotuliana, migraña con aura, gastritis crónica. Sufrió también un SDRC tipo II, consecuencia de un accidente

de tráfico ocurrido dieciséis años antes. Debido a éste, mostraba una alteración importante en el miembro superior derecho, con déficit sensitivo-motor en el área dependiente de C6-C8 y cambios autonómicos. Presentaba también una cavidad hidrosiringomiélica a nivel de C7 y protrusión discal central en los espacios C5-C6, C6-C7 y C7-D1 sin afectación radicular ni medular.

Portaba un implante de electrodo epidural cervical octopolar (Figura 1), con abordaje paramedial lumbar a nivel de L3-L4 y generador en la fosa iliaca izquierda (Figuras 2 y 3), desde Marzo de 2008. Esta terapia no había interferido ni se había alterado durante el embarazo.

El Servicio de Neurología aconsejó analgesia convencional durante el parto, recomendando que, de requerir epidural, la punción se realizara a nivel de L4-L5 ó L5-S1. Ante la posibilidad de necesitar cesárea intraparto, se recalcó la disposición del generador en la fosa iliaca.

Con las contracciones, la paciente refería un dolor muy intenso en el brazo derecho que, lejos de mejorar con la estimulación medular, empeoraba. Se optó por desconectar el generador. Aunque la idea inicial de la paciente había sido un parto sin anestesia, no soportó la situación y solicitó anestesia epidural. Se realizó una punción lumbar baja sin incidencias.



Figura 1- TAC, corte sagital. Electrodo colocado a nivel cervical



Figura 2 y 3- TAC, cortes coronal y sagital. Generador situado en fosa iliaca izquierda. Imágenes tomadas antes de la gestación

La paciente refirió una mejoría muy importante y continuó el periodo de dilatación tranquila. Se produjo un parto instrumental con fórceps de Kjelland para alivio de expulsivo, obteniendo un varón sano de 2830 gramos y test de Apgar 8/9 al primer y quinto minutos respectivamente.

El postparto cursó con normalidad y la evolución fue satisfactoria. El nivel de dolor braquial fue aceptable y mejoró de nuevo al reanudar la estimulación medular. Fue dada de alta a las 48 horas del parto.

## DISCUSIÓN

La estimulación de la médula espinal es cada vez más utilizada. Para poder atender con seguridad a una mujer embarazada con este tipo de tratamiento tenemos que estar familiarizados con el dispositivo. Es necesaria una asistencia multidisciplinaria y una buena comunicación con la Unidad del Dolor del centro.

Tanto en nuestro caso como en los tres descritos anteriormente en la literatura, no se ha producido ninguna alteración en el funcionamiento de los electrodos durante el embarazo ni durante el parto.

Es posible una anestesia epidural, aunque existe riesgo de daño de los electrodos con la aguja o el catéter (3). Como se ha comentado, en nuestro caso se realizó una punción lumbar con éxito.

Se ha de conocer previamente el sitio donde está implantado el generador, antes de que surja la necesidad de una cesárea u otra intervención. En ese caso, el sistema debe permanecer apagado durante todo el procedimiento. Se debe utilizar energía bipolar, (nunca monopolar) y antibioterapia profiláctica. Al finalizar, se debe comprobar el funcionamiento del generador. (8)

Por otro lado, una ventaja importante de este tipo de tratamiento contra el dolor intenso, es su empleo en lugar de fármacos teratogénos, que habría que suspender/disminuir con el consecuente sufrimiento de la paciente o bien mantener con riesgo para el feto. (10)

La escasa literatura publicada respecto a la gestación, no permite, sin embargo, asegurar la respuesta de la paciente ni el buen funcionamiento del mecanismo, aunque parece razonable esperar buenos resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jeon Y, Huh BK. Spinal cord stimulation for chronic pain. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38(11): 998-1003.
2. Shrivastav M, Musley S. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 2009: 2033-6.
3. Kunnumpurath S, Srinivasagopalan R, Vadivelu N. Spinal cord stimulation: principles of past, present and future practice: a review. *J Clin Monit Comput* 2009; 23(5): 333-9.
4. Tran de QH, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Can J Anaesth* 2010; 57(2): 149-66.
5. Hsu ES. Practical management of complex regional pain syndrome. *Am J Ther* 2009; 16(2): 147-54.
6. Li Z, Smith BP, Smith TL, Koman LA. Diagnosis and management of complex regional pain syndrome complicating upper extremity recovery. *J Hand Ther* 2005; 18(2): 270-6.
7. Maihöfner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *Eur J Neurol* 2010; 17: 649-660.
8. Sommerfield D, Hu P, O'Keeffe D, McKeating A K. Caesarean section in a parturient with a spinal cord stimulator. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19(1): 114-7.
9. Hanson JL, Goodman EJ. Labor epidural placement in a woman with a cervical spinal cord stimulator. *Int J Obstet Anesth* 2006; 15(3): 246-9.
10. Segal R. Spinal Cord Stimulation, Conception, Pregnancy, and Labor: Case Study in a Complex Regional Pain Syndrome Patient. *Neuromodulation*, 1999; 2(1): 41-45.

## Tribuna humanística

# Animales sagrados, mitológicos, mágicos, mascotas de la fauna domestica y de convivencia o compañía

*Sacred animals, mythological, magic, pets of domestic animals and coexistence or company*

### Casares E

Dr. en Veterinaria y Medicina

De la existencia de ANIMALES SAGRADOS, DEL ALMA, MAGICOS, MASCOTAS, (Amuletos-Fetiches) todos sabemos de su existencia. Ríos de tinta han tratado sobre el tema. Entre otros, Veterinarios y Médicos han aportado conocimiento importantes. Pero aún son insuficientes, porque como decía el Prof. Leriche "hasta lo más fácil, hay que recordarlo frecuentemente, porque si no, llegaría a olvidarse".

Hemos de retrotraernos a épocas pretéritas, que aunque seamos muy creyentes de la Historia, no estará demás ese dicho popular, que éste aficionado a la poesía, exponga con éste pareado: "Allá estan los que lo vieron/ y acá los que lo dijeron"...

Como Prólogo del tema, siguiendo a Brown, Joseph Epes, depositario de las enseñanzas del Chamán Siux ALCE NEGRO, dejó referenciadas en su famoso Libro "LA PIPA SAGRADA", que tuvo mucha relación con los indios, especialmente con la familia ALCE NEGRO, así como otros muchos representantes de la espiritualidad de los "PIELES ROJAS", que le han permitido conocer y dar a conocer las enseñanzas que constituyen el núcleo central esencial del legado espiritual del pueblo Siux de los Oglalas de la llanuras norteamericanas, así como a ciertos sectores importantes del movimiento ecologista del Mundo.

### El Bisonte

Entrando en cada uno de los órganos contenidos en las cavidades torácica, abdominal y vísceras en lo más recóndito que guardan los seres de la Creación, lo más esencial es lo denominado ENTRAÑAS. Bravo de Standing Rock, describe al BISONTE, como Animal Sagrado. De él obtenían el manjar que ofrecían a los "dioses", y que les gustaba mucho. Era lo que llamaron "Pinmicán" (Wasma). Es importante para los Bromatólogos especialmente, que esto lo conservaban en "costales" de cuero crudo sin curtir ni cocinar, mezclado con sebo y cerezas.

La mejor carne del Bisonte, la cortaban en lonchas que después las secaban en soportes especiales. Carne que la daban el nombre de "Papa", y que la guardaban indefinidamente. Muy interesante para los investigadores del FRIO.

En el aspecto filosófico, diremos que a los OGLALAS, "el animal cazado, era poder sagrado", y que lo explicaban, a su manera claro es, "que al seguir el cazador sus huellas, se creía en el camino del poder, y matar al animal era OBTENER PODER. A todo esto lo denominaban "Walkán".

El mismo Bravo de Standing, dice que el Bisonte era un animal de alimentación, junto con otros de la praderas.

Pero como nada de este "perro Mundo" es eterno, al Bisonte le llegó "su San Martín", y con él su destrucción. Animal que en boca de Alce Negro era el jefe de los animales que representaba la Tierra, la totalidad "de cuanto existe". "Dice es el principio terrestre femenino" ( esto a mi no me va) a no ser que se refiera a las Bisontas.

Para Alce Negro, el acto de la caza, "era la búsqueda de la verdad última a lo largo de la toda la vida". Es una búsqueda que requiere oraciones preparatorias y purificaciones sagradas. Las huellas diligentemente seguidas, son signos o indicios de la meta, y en el contacto final o identidad con la presa, es la realización de la verdad. LA META ULTIMA DE LA VIDA.



Entre otras, éstas era las creencias de los OGLALAS, pueblo nómada y cazador, surgido de la división de los SIUX DE LOS QUE Alce Negro, ha recogido de boca de los ancianos indios, que se encontraban en los tiempos anteriores a la desaparición masiva del entorno, y de la Batalla de Little Bin Horn.

#### CORRESPONDENCIA:

Dr. Eladio Casares Marcos  
Dirección: C/ Príncipe de Vergara, 203 - 10ºD  
28002 - Madrid

## El Toro, como Animal Sagrado

Los habitantes de la ATLÁNTIDA, Ya le consideraron como animal sagrado. Con su sangre embadurnaban el cuerpo desnudo. Los Reyes participaban de éstas costumbres como actos sagrados. Creían que su rabo espantaba a los espíritus del mal, y todo lo que de negativo haya en el hombre...

Los Egipcios, siglos más tarde, continuando con las creencias de los habitantes de la Atlántida, dieron culto al dios sagrado Buey-Toro APIS, aunque los de la religión de Mitra, solo le consideraron como mediador del hombre ante los dioses.

En aquellos siglos, el toro fue considerado sagrado, por los habitantes de la tierra. Dígalos si no la protección por el toro del Vellocoino de Oro de Yolcos. Dice la historia que fue, el nombre honorable del Príncipe Cnosos, así como del jefe de los ejércitos de Minos, convirtiéndose en el famoso y mitológico MINOTAURO.

En la antesala del siglo XXI, hoy día está presente en los horóscopos. Representa al signo de TAURO. Para los "defensores de los animales" si estuviesen gobernando los de la Atlántida, Egipcios, etc, que le tributaron los ritos referidos, a buen seguro que en España no habría "corridos de Toros" sino "corridos de hombres por los toros".

Ya que hablamos de Toros, cambiando de "tercio" he de expresarme, en honor del MINOTAURO, con la benevolencia de los amantes de la "fiesta nacional", con un poemilla que éste alevín de poeta permitió a "su musa", saliera en defensa del Minotauro. Como confesión, he de decir que, lo que hoy estoy refiriendo sobre Animales Sagrados, no sabía de lo referido, aunque sí sé que lo expuesto es verdad, si de la Historia é historiadores nos fiamos. Y como veo que los autores del tema consultado, echan "un cuarto a espadas", como dice el refrán, siguiendo su proceder, diré en verso lo que dije de él, en un Poema mío en Santander el 25 de Julio de 1994.

### ODA AL LAURO MINOTAURO

*¡Ojalá!, que la dulzura  
y el amor, con que ésta escribo,  
lograse "ENDULZAR TU MUERTE"  
¡OH MINOTAURO QUERIDO!*

*Tu, que hubieses preferido,  
Que el hombre-ese ser "humano"  
Te hubiera dado en su mano,  
Miél ,que hubieses relamido...*

Ya sabemos que, el Toro tiene una gran fuerza y corpulencia. Pero también hemos de reconocerle valentía, audacia y seguridad, así desde tiempos remotos, creyendo que su presencia proporciona a los que les poseen en sus despachos, u otros lugares de la casa, les da seguridad y valentía.

Los pobladores de la Colonia o Isla, que según la muy antigua leyenda tomada por Solón de los egipcios, se situaba al Oeste de la Columnas de Hércules, hoy Estrecho de Gibraltar, frente a los montes Atlas, de cuyos montes descendieron los muy famosos perros llamados pastores del Atlas, animales de guarda y defensa de sus pobladores,

muy parecidos anatómicamente a los P. Alemanes, pero de pelo color blanco. Algunos en España tratamos por mandato de sus propietarios. entre otros que recuerde, S.M. El Rey, y Miguel Bosé.

Históricamente sabemos que, sus habitantes eran ricos y poderosos que invadieron África y Europa, pero que fueron derrotados por los Atenienses y aliados, y como castigo por sus crímenes y maldades, habitantes de Isla fueron devorados por el Océano. La historia de la misma con las costumbres de sus habitantes, están muy bien detalladas por Platón, en su Diálogo Timéo, así como en el Critón. A la Atlántida se ha identificado como "tierra sumergida", de la que serían vestigios las Canarias y las Azores. Para otros, con el litoral atlántico de la Península Ibérica, y también del Nuevo Continente de América.



La legendaria y, un tanto mitológica, ATLÁNTIDA ha sido, muy bien loada, por el sacerdote y poeta catalán y escrita en catalán JACINTO VERDAGUER – 1.845-1902-. El asunto del poema épico, presenta a Colón superviviente de un naufragio, que recibe delabios de un anacoreta la leyenda de la Atlántida. Después de haber salvado a Pirene del incendio de los Pirineos, Hércules mata al dragón, que guardaba en la Atlántida el huerto de las naranjas de oro, donde se apodera del retoño exigido para casarse con la reina Hesperis. Es perseguido por sus enemigos, trasplanta el retoño en Gades, y sube hasta Calpe, montaña extrema de la Atlántida, y por la brecha abierta, brotan las aguas, en las se ahoga la Atlántida. Cuando colón estaba escuchando al anacoreta, la leyenda de la Atlántida, embelesado en el relato, le viene a su mente la idea de navegar por encima del continente hundido, la búsqueda del otro lado de la Tierra.

Por la fuerza poética del poema épico de Jacinto Verdaguer, dijo de él: Menéndez Pelayo, que había merecido ser traducido a los principales idiomas Europeos. Y el Maestro Falla, se inspiró en él para componer su ópera homónima inconclusa, que terminada por Halfter, se estrenó en el Liceo de Barcelona el 24 de noviembre de 1961.

Por la grandeza que encierra culturalmente, hemos deseado exponer y daler un tinte cultural indeleble a la legendaria Atlántida, cuyos habitantes, consideraron al TORO, como el Animal Sagrado más importante de los animales sagrados de la Historia, y que los Reyes de tan paradisiaco lugar, se embadurnaran sus cuerpos desnudos con la sangre del Toro.

Como en épocas anteriores, durante ésta época, el Toro tuvo su importancia. Presto protección al vellocino de oro de Yolcos. Se le atribuyó relación con Júpiter. Su nombre constituyó un honor del Príncipe Cnosos y del Jefe de los Ejércitos de Minos llegando a convertirse en el MINOTAURO, monstruo de la mitología griega con cuerpo de hombre y cabeza de toro hijo de Pasífae esposa de Minos y de un toro. La historia cuenta que Minos le encerró en el LABERINTO, y le alimentaba con siete mancebos y siete doncellas, obligando a los atenienses, a entregarle anualmente, como tributo, hasta que Teséo, que se incluyó voluntariamente en el número de las víctimas, mató al monstruo Minotauro, y se escapó del Laberinto con la ayuda de Ariadna, que le proporciono un hilo con el que orientarse para encontrar el camino de salida.

Como le sucedió al Bisonte, el Toro Sagrado quedó en el medievo, bajando de los “altares”, fue olvidado y no considerado como Sagrado. Parece ser que los ritos sagrados tributados al “dios cornudo”, cayeron en desgracia, y pasaron al “baúl de los recuerdos”. En la actualidad, el Toro representa al signo de Tauro, y figura en cultos de magia y brujería. Como español no puedo por menos de citar al Toro, para su desgracia de ser víctima y pagar con su muerte, la llamada Fiesta Nacional. Como veterinario he de reconocer su audacia, fortaleza y seguridad. Por ello hoy se le considera como signo de seguridad y valentía, figurando su cabeza en los despachos, para ahuyentar los espíritus malignos. Para algunos el caldo de rabo de Buey, es afrodisíaco. Resumiendo diremos que el Toro, se simboliza con el Sol, fuerza poder y valentía.

### El Carnero

Se le consideró Animal Sagrado por el hombre. Se le ha atribuido valentía, poder y fuerza. Según la historia, se creyó que Júpiter ocultó su figura bajo forma de Carnero. Antes del cristianismo se le relacionó con Júpiter. Actualmente está referido a la masonería, figurando sobre una columna en sus templos. Su signo es Aries.



### El Caballo

Siempre se le ha considerado Sagrado, por su gran cariño para el hombre. Los Romanos le consagraron a Marte. Los germanos, Jefes de Estado y Sacerdotes, fueron sus admiradores, observaban sus gestos, posturas y movimientos. Le consideraban con una gran percepción de las vivencias, la paz y la libertad, pero solo al de capa blanca. Al de capa negra le consideraban relacionado con la guerra y la esclavitud. En ocasiones lo relacionaron con el imperio. El caballo blanco fue considerado como su Mascota.



Ha sido muy loado por poetas antiguos como Virgilio, Pamfo, Meneláo y otros más modernos como Carlos Chocan, en su maravilloso Poema épico a los Caballos de los Conquistadores de América, citado por el Dr. Laureano Sáiz Moreno.

*¡Los Caballos eran fuertes!  
¡Los Caballos eran ágiles!  
Sus pescuezos eran finos  
y sus ancas relucientes  
y sus cascos musicales  
¡Los Caballos eran fuertes!  
¡Los Caballos eran ágiles!  
¡No! No han sido los guerreros solamente  
de corazas y penachos y tizonas y estandartes  
los que hicieron la Conquista de los Andes.  
Los Caballos Andaluces cuyos nervios  
tienen chispa de la raza voladora de la árabes,  
estamparon sus gloriosas herraduras  
en los secos pedregales, en los húmedos pantanos,  
en los ríos rezumantes,  
en las nieves silenciosas,  
en las Pámpas, en las Sierras,  
en los bosques y en los valles,  
¡Los Caballos eran fuertes!  
¡Los Caballos eran ágiles!*

También para nosotros el Caballo ha movilizao las musas y en sus "Improntas poéticas", hace cuatro años, dedicamos un "IN MEMORIAM" al Caballo "Bribón", de los Rejoneadores Domécq, que en "acto de servicio" se fracturó una extremidad posterior, y no salió vivo de la Plaza de Toros de Santander.

Cual "caballero has caído  
después del deber cumplido  
¡No como muere un "pillo"!  
¿Por qué te pusieron Bribón  
que es una tanto parecido?...  
...tu ya has pasado a la historia  
y el nombre de Bribón será  
referido con gran gloria  
que los libros de Cossío  
en letras de oro grabará...  
¡Buen Bribón! Yo rezaría  
por tu "alma" a vuestro Cristo  
y que el buen San Francisco  
lleve a las "verdes praderas  
y contigo "chospearía". Pero Bribón, ten cuidado  
que no se te vaya a romper  
la pata del otro lado  
y en un "carro alado"  
después tengas que correr.

## El Lobo

El lobo ha sido catalogado como animal Sagrado, desde los primitivos pobladores de la Tierra. Para los egipcios ya era venerado como tal, desde que creen que Osiris adoptó la forma de Lobo cuando socorrió a Isis y Horus del peligroso Tifón.



Los griegos consagraron el Lobo a Apolo, y creyeron que su madre llamada Latona dio a luz a este con la forma de loba. Los filósofos creyeron que el lobo y el perro tenían la misma dependencia debido a que cuando Osiris se marchó por el mundo y dejó a Isis el gobierno de Grecia le acompañaron los dos hijos, Anubis en forma de perro y Macedón en forma de lobo. La historia refiere que, cuando Osiris volvió, por envidia, su hermano lo mató y lo oculto troceado en los campos, para que no le encontraran y le considerasen como un "dios". Isis, acompañada de Anubis recorrió los campos en su busca y fue Anubis el

que lo encontró-enterrado y troceado-. Lo envolvieron en lienzos sigue la historia contando que impregnados con perfumes y le momificaron, también ayudados por Anubis. Por ello he dicho que el perro fue el primer Embalsamador de la Historia. Y el cuerpo reconstruido de Osiris yace en el sepulcro, encima del que figura el Perro Anubis.

La Magia y Terapia del Lobo, es poder, valentía y seguridad. Por esa magia se le consideraba como indicado en el tratamiento del miedo insomnio e inseguridad. Su instinto o inteligencia animal goza de cualidades benefactoras... Véase si no, lo conseguido según la Historia, por el Patrón de los veterinarios San Francisco, cuando dice "hermano Perro, hermano Lobo". Y en la actualidad, todo lo que ha dicho, nuestro llorado Félix Rodríguez de la Fuente.

## El Zorro, como Animal Sagrado

Podíamos recordar eso de que "hasta los Gatos gastan zapatos"... Pues así cuenta la historia y así lo contamos nosotros. Se dice que el perro primitivo, del tiempo del Hombre de las cavernas llamado Tomartus, y que me permiti bautizale con el sobrenombre de Adán de los perros, por tal circunstancia podía haber sido hijo de chacal, de loba o de perra; esto último tiene actualidad, al calificarse entre los humanos, con un sentido más peyorativo...



Según la historia, el Zorro también ha sido considerado como animal sagrado. Desde luego si el nombramiento hubiera sido democrático y hubiera tenido por sala un corral de gallinas, a buen seguro que en este momento no hubiera salido elegido y subido a los "altares". Pero siguiendo de mano de la historia hemos de decir que, fue referido como "dios" de la astucia, cautela y disimulo. De aquí eso de que "es más astuto que un Zorro", etc. Así, el maestro Masón de la Estricta Masonería Templaria, decía que: "El escocés debía vivir con disimulo y atento como un Zorro". Su magia consistía en las cualidades descritas.

## El Gato

Este animal también ha sido elevado al rango de Sagrado. Los Egipcios decían de él, que la diosa Diana había permanecido oculta bajo la forma de Gato, para defenderse de las garras del maligno Tifón. Le consagraron un gato a la Diosa Isis, quien aparecía con un astro en una mano y un vaso en la otra, como Isis, sentado o atado en un círculo y una cruz.



En el medievo, en los tiempos pre-cristianos y de brujería, el Gato tuvo un lugar preeminente. No solo los Magos, sino también los Templarios de Nimes-Francia-, le dedicaron pleitesía, y aceptaron el trato con uno que había escondido al diablo.

El Dr. Veterinario francés, conocido como “El Maraño de los perros”, Fernando Mery, profesor de Alfor, gran profesional y colega, al que visité en su magnífica Clínica de Paris, escribió un libro titulado “Su Majestad le Chat”, que me dedicó. Decía de él, cosas maravillosas, y coincidentes con las que la historia del mismo refiere, pero con la diferencia grande de que refería facetas que había observado él mismo, y que por la limitación del espacio no es posible exponer. Pero sí la que se deduce del título del libro: EL GATO ES MAJESTUOSO, y yo añadiría personalista, rayando, si cabe, con el egoísmo. “*Tiene belleza y personalidad*”. Lord Byron dice: “Sin vanidad”. Eso no lo comparto, después de haber estado conviviendo casi toda mi vida con gatos, que a pesar de quererles mucho he llegado a definirles como:

*“Majestad airosa  
que mantiene erguida  
su figura esbelta  
de cabeza a cola”.*

Pero Lord Byron dice de él que ha logrado domesticar al hombre. He dicho que raya en egoísta, y lo fundamento en que si en la habitación que se encuentra con sus amos, entra un solo rayo de sol, en invierno, sobre el brazo del sillón en el que esta apoyando el brazo de su amo, se lo disputa. Primero con “zalamerías”, y si no se da por enterado, le bufa y llega a arañarle si le impide tomar el sol. Además, como otro signo de “soberanía”, y personalismo, he de manifestar que, si sus amos se trasladan de la casa, él prefiere quedarse en la casa y no seguirlos. A diferencia del Perro que es de sus amos. Se citan en la Historia, casos como el del Perro del Rey Lisimaco de Macedonia y Tracia, llamado Gran Hircano, que al morir el Rey se tendió a sus pies y permaneció sin comer ni beber hasta el día de la incineración de su amo. Y cuando le incineraban, se arrojó a la “pira” funeraria y se incineró con él. Por el amor que también tengo al Gato, no estoy muy seguro que, si en

vez de perro hubiese sido un gato, recordando a nuestro Paremiólogo, ¿no hubiera salido haciendo fú, en vez de arrojarle a la pira funeraria?...La magia y Terapia del Gato, para los que le adoraban, eran la de atraer la fuerza negativa, dar seguridad y favorecer la curación de las afecciones del sistema nervioso, entre otras las Depresiones, tan en voga actualmente. También creían que curaba el limado “mal de ojo”. El gato negro, era tenido como mal presagio, y hoy día, muchos supersticiosos creen que da mala suerte. En Medicina hay descrita una enfermedad que se denomina “Enfermedad del arañazo del Gato”.

## El Perro, como Animal Sagrado

Para los egipcios, el Perro fue querido desde siempre. Mucho se ha escrito sobre este animal por ellos y los demás pueblos. Se le ha ponderado en Conferencias y prensa escrita. Hoy vamos a referirnos a sus aspectos: Sagrado, Mitológico, y Mascota. Para los egipcios, el Perro:

*“Abre los caminos en las guerras,  
en las cacerías y hacia el más allá,  
que tiene que recorrer su amo despues de la muerte”.*

Ha sido tan querido que, Héroes y Semidioses han sido esculpidos con figuras de Perro o Chacal (ya sabemos que se creó que descende de Chacal, Perra o Zorro). Así deificaron “Espiritu Canino”, por encima de la materialidad fetichista de la época. También apreciamos que, Egipto se inclina por la deidad del Perro Chacal mientras que otros pueblos antiguos lo hacen por la de Perro Lobo y/o Zorro. Un ejemplo es el del nombre de ANIBUS QUE DIERON AL DIOS ANUPEW. Siendo El Perro Sagrado de los egipcios , AL SERVICIO DEL HOMBRE. Otros Perro divinizados por Egipto fueron. UPUAT Y KHENTIAMENTIU, INTERCERSOR EN MATERIA FUNERARIA. Que permanecieron como dioses prehistóricos de la Ciudad egipcia de ABYDOS.

Los perros aludidos, fueron considerados como “dioses y participaban como actores del culto al Dios OSIRIS, LA MAS ALTA AUTORIDAD FUNERARIA Y CIVILIZADORA DE EGIPTO, CASADO CON ISIS.

Osiris, cuando cree haber instituido los pilares de la cultura de Egipto, y asesorado por su escribano THOT, acompañado por este y por su Perro ANUBIS, abandona Egipto, y se dirige a otras regiones del Mundo, dejando a su esposa ISIS el gobierno hasta su regreso. OSIRIS vuelve triunfante a Egipto, pero la envidia de su hermano SEHT, al que la Historia le atribuye el don del mal, conspira contra OSIRIS y le asesina. Le descuartiza, le mete en un cofre y le arroja a las aguas del Nilo, de donde le saca su fiel esposa ISIS. Pero en un descuido de esta, el asesino, su hermano SHET, se apodera del cadáver, y le esconde en los lugares mas recónditos, difíciles de hallar, para que el pueblo egipcio no le deificase.

Ni los trabajos de su esposa, ni los del sabio THOT, lograron encontrarle.

Pero su Perro Anubis, rastreador infatigable por escarpadas montañas, dejando entre las rocas trozos de su carne y parte de su sangre, logró encontrarle. Para que le oyese, lanzaba agudos aullidos para atraer a TOHT, quien recoge los restos de OSIRIS y les envuelve

en finas tiras de lino, mientras que Anubis permanece atento a todo esto y vigilante. Por estos hechos, nombra al Perro ANUBIS “DIOS EMBALSAMADOR, SEÑOR DE LAS VENDAS Y PROTECTOR DE LA TIERRA SAGRADA DE LOS MUERTOS”.

Para los amantes de la historia, y especialmente para los Sanitarios, esto tiene mucha importancia, porque habría dado origen AL NACIMIENTO DE LA MOMIFICACIÓN. La Resurrección de los muertos y su inmortalidad.



También creían que, está, se reafirmaba gracias al Perro Anubis porque por él había encontrado el camino del “MAS ALLÁ”. Llegaron a tener en él tanta fé, que creían que acompañaría a su amo OSIRIS después de su muerte, a cruzar montañas gigantes, ríos vaporosos y lugares oscuros, donde el alma tendría que huir para liberarse de los espíritus del mal con cara de cocodrilos, de serpientes impresionantes y de demonios horrorosos, que según sus creencias era la única manera de no caer en las redes tendidas por los “monos perversos, pescadores del alma”. Las egipcias creían que, si se morían, su fiel Anubis, les ayudará a pasar “el lago de los lirios” y la “montaña occidental” y llegaran hasta las puertas de la mansión celestial de OSIRIS PARA SER SOMETIDOS AL “JUICIO FINAL”, y allí se iban a encontrar con el fiel Anubis, entre Osiris y el alma del que iba a ser juzgado, en el momento sublime de su salvación o condenación. Este “Juicio final” rebosa amor a raudales, según lo detalla el LIBRO DE LOS MUERTOS (traducido por J. Bergua). Dice que consiste en un Tribunal de Justicia ante el que comparece el alma del difunto. En un platillo de la balanza, signo de la justicia- se colocan los descargos de culpa y acciones que no ha cometido, y después su corazón que representa la coincidencia respecto a su alma. En el otro platillo, se coloca la verdad. En una tablilla, anota el escribano Thot, Dios de la sabiduría o escriba divino, El “pescador” es Anubis que quiere ser justo pero siempre se inclina a favor del réo, llevado por ese amor a los hombres.

El libro de los muertos, es como el Vademécum Sagrado y se encuentra acompañando a todas las momias egipcias, ya que se le introduce en los sarcófagos de todos los muertos, incluso en el de Tutankámén o Tutankamón, Faraón de la octava dinastía egipcia, en cuyo libro se puede leer alegorías al “divino Perro” como esta:

*“He aquí a Anubis,  
que sentado sobre las colinas,  
manda en la mansión de los dioses,  
por ser el señor de la tierra sagrada,  
y dice: llego y te protejo ¡oh osiris!*

Para los egipcios, el espíritu del perro estará presente en el juicio de los hombres, cuando traspasen la barrera de la vida y, que hará de mediador ante la divinidad, inclinando la balanza el día del juicio final, en su favor, como prueba de amor, gratitud y amistad.

Si yo hubiese nacido en Egipto, creo que era justa respuesta a su Amor por los humanos. Más, habiendo nacido en España, como español, creo que es corresponder a él con este sentido Poema, que hace años le dediqué, y deseo exponer:

El Perro:  
Mensaje de amor al hombre  
escrito con su sangre,  
y encuadrado con su piel  
que al mirarle a los ojos,  
parece que esta diciendo:  
“si me das los que te sobra,  
te entregare mi vida”....

Los egipcios le s tributaron “culto” hasta que según sus creencias devoraron al Toro Apis. Sus cabezas les sirvieron para representar a Mercurio y Anubis.

También les consideraron relacionados con las “diosas” y “dioses” Isis, diana, Hécates y Marte... Los Alquimistas de la Edad Media, le adoptan como símbolo, representándole limpiando con su lengua las llagas a un peregrino.

Su Magia se caracterizaba por su amor, hasta la muerte en defensa de los seres humanos, como el Gran Hircano, perro del Rey Sisímaco, que se incineró cuando le incineraron a él. El perro de Herculano, antigua Colonia de Italia, hoy en ruinas y enterrada por un gran terremoto, y varias erupciones del Vesubio, cuyo perro murió cubriendo el cuerpo de un niño cubierto por la lava. El perro del cómico Plutarco, e innumerables más. Tantos que han hecho exclamar ¡Cuánto más trato a los Hombres, más quiero a mi perro! Y Luis de Larra y Osorio dijo: “Quien no ha tenido un perro no sabe lo que es querer ni ser querido”.

El perro es símbolo de los cargos más altos de la Masonería, hacia el siglo XVIII. La leyenda cuenta que, el cadáver del Maestro Hirán de la Masonería, fue descubierto por un perro en un motón de escombros, y que por ellos, los compañeros del deber que le encontraron deben llamarse Perros...

También el perro de Ulises, llamados Argos, fue el que le reconoció, cuando llegó a casa, después de las guerras. Y ordenó que por su amor, fidelidad y comprensión e inteligencia fuera tratado con amor y devoción.

Una anécdota curiosa, es la del Filósofo, creador de la Escuela Cínica, Diógenes, El Can, del que el Poeta – creó que Campoamor – compuso Las dos grandezas:

*“Uno altivo otro sin ley  
así dos hablando están  
Yo soy Alejandro El Rey  
Yo Diógenes el Can...”*

¿Lo recuerdan? ¿... Cuando sus Discípulos le dicen: ¿cómo te dejas llamar Can? ¿... Y les contesta porque él es como el Can? "Si le halagan, halaga, si le maltratan ¡muérdelo!... No seguiré exponiendo, y explayándome sobre éste campo de la poesía, pero queda sobre la mesa, el deseo de escribir sobre Poesía y Veterinaria.

Lo que sí quiero decir es que el símbolo del Perro se encuentra reflejado en el trilema de obediencia, fidelidad y poder. Tan grande era su poder que, la Historia cuenta que, cuando se desafiaban dos griegos, lo primero que se decían: Y ¡ te robaré tus Perros!...

Al pueblo egipcio ya por los años 4000 al 2.500, antes de Jesucristo, le preocupó mucho, el Amor al Perro y el "Más Allá" después de la muerte. Todo ello y mucho más, fue debido a su gran Rey, divinizado más tarde en la Edad de Piedra, ¡OSIRIS! El y su pueblo, fueron los creadores de la Cultura y Amor al Perro, enseñaron el cultivo de la tierra, principalmente los cereales, fabricar PAN y plantar frutales, a perfeccionar las "herramientas", pues en la Edad de Piedra no existían fabricas de las mismas, ya que no se utilizaba el hierro. A pesar del pan que daban a sus perros, no por ello se empobrecieron. Ni por dar amor al Perro, restó el Amor a sus gobernados. Podemos decir que OSIRIS, fue un verdadero "agustiniano", sin haber nacido aún San Agustín, que predicaba: "Por el Amor entraréis en la verdad". Enseñó a los egipcios a practicar la "SENSIBILIDAD AFECTIVA" ¡ Ay si hoy hubiera un Osiris en el Mundo!... Para los Filósofos egipcios, ésta AFECTIVIDAD es la mejor "arma" y el mejor "baluarte" para defenderse de los enemigos. ¡Ojala, que Dios se la proporcionase a todos los practicantes de la guerra!...

### El Escarabajo o Escarabéo

Para los egipcios era el Símbolo del Sol y la Resurrección. Daban suerte, coraje, valentía, buen asesor de operaciones financieras y en casos difíciles fue el "Viagra" de la actualidad, porque aportaban virilidad, porque creían que todos eran machos... También fue considerado como terapia contra la soledad. Entre los objetos encontrados en la tumba de Tutankamon, se han encontrado escarabajos. La figura del escarabajo es uno de los buenos "talismanes".



### La Abeja

Para los primitivos Cristianos, creyeron que era el símbolo de Cristo resucitado. Mas, para Isaías, era el símbolo de la herejía y de todo lo agradable. Fue esculpida, por algunos pueblos de África y China, sobre sepulcros de personas que se distinguieron por su laboriosidad. Los masones la relacionaron con el trabajo y la obediencia. Los reyes franceses, unieron su símbolo a los santos antes de a la flor de lis. Parece que las creencias más compartidas, incluso en la actualidad, es la que la relaciona con la de la laboriosidad.



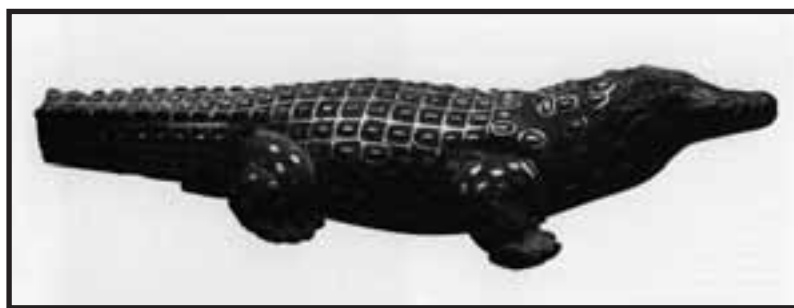
### Los Peces

Los de colores, actualmente le consideran donantes de tranquilidad, disminuyen la tensión arterial y aportan paz de la mente y del espíritu. Como bien podemos observar, a los Peces, se les atribuían distintas opiniones. Para unos, precursores del dolor, sacrificio, destrucción y mal estar. Para otros, lo contrario. Sobre ello hemos de citar la consideración de Jesús: "el reino de los Cielos, es semejante a una red que echada al mar, recoge peces diferentes. Cuando está repleta la sacan los pescadores que sentados en la orilla, escogen los buenos, y les guardan en sus cestos y los malos los arrojan al Mar... Así sucederá al fin de los tiempos: saldrán los ángeles y separarán a los malos de entre los justos ... y allí le arrojarán en el horno del fuego, allí será el llanto y el crujir de dientes"...

### El Cocodrilo

En el Antiguo Egipto, fue animal sagrado y muy venerado, sobre todo por la masonería y los hermetistas que le consideraban como el jeroglífico natural de la materia filosófica, compuesto por agua y tierra. Estaba considerado como el Jefe del navío hermético...

Los Masones adoraban la caverna de iniciación de la Orden de los filósofos desconocidos. Su símbolo, esta referido a la capacidad de mando.



## La Paloma

Ha sido considerada como animal sagrado en toda la Historia. Los cristianos, la consideraban como animal sagrado y divino que representaba al Espíritu Santo, una Paloma blanca, sobre todo después de posarse sobre la cabeza de Jesucristo durante su bautismo. Los hebreos tenían una ley dada por Moisés, que mandaba a las mujeres, después de su purificación, llevasen dos palomas al Templo. Griegos y Romanos vincularon las palomas con las diosas y dioses. Para los persas, las palomas blancas como portadoras del bien.

A Architas de Tarento le consideraron célebre por haber inventado una paloma, casi divina y automática.

En el siglo XVIII, época de la ilustración, la masonería y algunas sectas secretas, la interpretaron como símbolo de grados de la misma. Así el grado 28° del Rito escocés Antiguo, la paloma representó y representa el espíritu universal de la Naturaleza.

Pero cuando llegó el grado máximo de su relación con la masonería, fue con la masonería de adopción, irregular, cuando la consideraron como símbolo de virginidad é intercesora entre Dios y los hombres en el primer grado; animal sagrado en el segundo y tercer grado y compañera de la Logia en el octavo grado.

El creador del Rito Egipcio, Cagliostro, de Palermo-Sicilia-hombre engañador, rufián, y aventurero, realzó la importancia y cualidades benefactoras de la paloma, tal vez, como contrapartida de su mal proceder.



En la actualidad, sigue considerada como animal sagrado, muy considerada popularmente por las diferentes religiones, logias y cultos diferentes. Se cita al Ex presidente de Rusia Boris Yeltsin que dice “ *En el extranjero o en Rusia, acostumbro a beber bastante y a comer poco. Las palomas, pues son como un plato prohibido para mí*”.

La paloma se caracteriza por su amabilidad, dulzura y cariño, buena terapia de las depresiones y estados psíquicos, soledad y ansiedad. La blanca acerca a la espiritualidad. Sobre la magia de la paloma, L.U. Santos habla de dos palomas famosas, una se alzó al lado de Dedona posándose en una encina a la que concedió la propiedad de transmitir oráculos. La otra marchó a Libia y se posó en la frente entre los cuernos de un carnero, desde donde manifestó sus profecías. El color de la primera era de color oro, mientras que la otra era blanca. Vemos, cómo la paloma blanca es la mas querida. Para terminar, ya sabemos que la paloma blanca con una rama de olivo en su pico, es símbolo de la paz mientras que la paloma negra simboliza el infierno.

## El Águila



Para la masonería y cristianos fue animal sagrado. Algunos grados de la masonería llevan el nombre de Águila.

*Y me llaman la rapaz  
por ave de cetrería,  
cuando ser rapáz en asturies  
es ser un muchacho vivaz,  
como en grecia sería  
el gran diógenes “el can”  
y en castilla equivaldría  
a Rodrigo Díaz de Vivar...*

La verdad es que por su gran amor a los animales, los dos “volaron” muy alto, si bien no tanto, como si hubiese sabido que en la antigüedad, los primeros cristianos y los masones, la habían elevado al don de lo sagrado. La masonería marcaba diversos grados. Sus “virtudes” fueron referidas al poder, y a la libertad. Al verlas volando en el Cielo, difundía protección y relax interior, como tantas veces nos deleitó cuando hablaba de ellas, el llorado Félix Rodríguez de la Fuente.

### El Búho

También ha sido considerado como animal sagrado, en la antigüedad, por los griegos, romanos, celtas y hasta por los indios americanos, aunque no lo cita como tal, el famoso Siux Alce Negro, quien considera al Bisonte, como el más antiguo y sagrado para los Oglalas del pueblo indio. Del que dijo que con su manjar divino llamado “Pinmicán” referido cuando hablamos del Bisonte, los “dioses” “SE CHUPABAN LOS DEDOS”, de tanto que les gustaba.

Al Búho se le han atribuido claros signos de clarividencia, trabajo astral y magia. Se le consideró como un preciado amuleto, para los que aman la interioridad y la paz.



### La Cigüeña

Los antiguos egipcios, la consideraron como animal sagrado y la describen como protectora, donante de paz y seguridad, relacionándola con Mercurio y Hermes. La cogieron tanto cariño que, en sus jeroglíficos pusieron Cigüeñas negras y blancas.

De las consultas hechas sobre el tema, no he encontrado ninguna que la relacionase “como transportistas de recién nacidos”, se conoce que es una creencia española, y esta considerada como especie protegida.



### El Periquito

Para los Psicólogos, los periquitos constituyen una buena terapia humana, para la depresión y la soledad. En la actualidad son animales de compañía, que cantan o “chicharrear”, más bien. De tal manera que cuando son varios “revientan las tertulias, por muy amenas que sean”



### La Serpiente

Desde que existe la humanidad, ha sido considerada Sagrada. Ya Él mandó serpientes sanadoras a los buenos como premio y venenosas a los malos como castigo.

Con la misma creencia siguieron griegos y romanos relacionándola con el dios Mercurio. Y en el siglo I de nuestra Era, parece que Jesucristo sintió “devoción” por ella, cuando dijo: “Sed sabios como la Serpiente”. Y es más se creó que, el nombre de Mesías, tiene el mismo valor numérico que la palabra serpiente y que Jesús. Y que hasta el siglo XII, la Cruz símbolo del Cristianismo, tenía enroscada una Serpiente.

Ya en el siglo III de nuestra Era, los agnósticos reconocieron que la serpiente había ayudado en la creación del cielo y la tierra, porque Dios la hizo receptáculo de la gran sabiduría divina. Y hoy el tantrismo oculto enseña, desde hace milenios, disciplinas, costumbres y meditaciones para alcanzar la gran dualidad y despertar la Serpiente Sagrada o Kundalini Skakti, que permanece enroscada en la columna vertebral. Es la tradición que más respeta la condición sagrada de la serpiente (según nos lo refiere Gabriel L. De Rojas).

Mitológicamente, la Serpiente nos ayuda a subir al Cielo nos da paz y salud, así como éxtasis contemplativo, propio de los místicos.



## El Ratón

Este animal he de confesar que no me ha inspirado poema alguno. Pero no dejaré de reconocerle que es muy listo. Tanto que preguntó el Pastor de mi Pueblo a su colega Roberto: ¿Has visto un ratón colorado? Y le contestó avergonzado a su incultura: ya sabes que yo no soy tan "listo" como tu, ¡pos no! Y le contestó el de mi Pueblo: No te avergüences hombre. ¡Toma!, ni tu ni nadie ha visto *un ratón colorao*... ¿Es posible que fuera el origen de? ¡Es más listo que el ratón colorado!...

Para los egipcios, estaba relacionado con el juicio divino ¡casi nada! Para unos, el ratón blanco, sus chillidos eran buen augurio. No así el de los negros. ¿Qué hubieran dicho si hubieran visto el ratón colorao...?

Los troyanos, le consideraban como protectores de la batallas. Pero como los compañeros anteriores, que fueron considerados sagrados, así pasó con el Ratón, que sólo en Oriente, por ejemplo en Basora (India) así como la vaca, sigue la tradición y se considera delito maltratarles y matarles.

## El Vampiro

A éste animal se le supone hermafrodita. La verdad es que no tiene muy buena fama, no por lo del sexo, sino porque está referido al gusto de chupar la sangre sin límites. También se creó que posee otros fines: inmortalidad, longevidad y distanciamiento de la muerte. Claro que será cuando esté de baja en su vampirismo. Para quien desee ampliar el tema sobre éste animal, Bram Stoker, en su conocida novela DRÁCULA, cuenta con materia suficiente.



## El Pelicano

Para el Filósofo Rasancruz, simboliza la paternidad y el amor ya que en tiempos antiguos alimentaba a su prole con su sangre y con su carne. Su imagen, algunas veces sustituye a la del fénix.

Los cristianos le han considerado muy ligado con la beneficencia. Por esto, en las iglesias colocaban cepillos petitorios para el culto de ellos. Antiguamente, los judíos no comían la carne de ellos. Para los musulmanes, el Pelicano creían que daba agua a los peregrinos que iban a la Meca. Los masones del siglo XVIII le tenían por sagrado, remontando por la cruz, como alusión a la crucifixión de Jesús. Su condición de animal sagrado, la mantienen cristianos y musulmanes en la actualidad. Su terapia reside en beneficiar a los que padecen enfermedades del sistema nervioso, como locura, intranquilidad, inseguridad... proporciona amor, sacrificio, generosidad. Su símbolo está relacionado con Jesucristo, cuando dice: "No hay quien más ame al prójimo, que el que da vida por él"





# Vesicare® 5mg / 10mg

solifenacina

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:** Vesicare® 5 mg comprimidos. Vesicare® 10 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Vesicare® 5 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 5 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 3,8 mg de solifenacina. Vesicare® 10 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 10 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 7,5 mg de solifenacina. Lista de excipientes, ver apartado 4.1. **3. DATOS CLÍNICOS:** **3.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva. **3.2. Posología y forma de administración. Posología.** Adultos, incluidos ancianos. La dosis recomendada es de 5 mg de succinato de solifenacina una vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg de succinato de solifenacina una vez al día. Niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. Por tanto, Vesicare no debe ser usado en niños. **Poblaciones especiales.** Pacientes con insuficiencia renal. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) deben tratarse con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día. Pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) deben ser tratados con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día. Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4. La dosis máxima de Vesicare deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 por ejemplo ritonavir, nelfinavir, itraconazol (ver apartado 3.5). **Forma de administración.** Vesicare se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse con o sin alimentos. **3.3. Contraindicaciones.** Solifenacina está contraindicada en pacientes con retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías. Pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Pacientes sometidos a hemodilisis. Pacientes con insuficiencia hepática grave; Pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol (ver apartado 3.5). **3.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Antes de iniciar el tratamiento con Vesicare deben ser valoradas otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado. Vesicare debe usarse con precaución en pacientes con: Obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical con riesgo de retención urinaria; Trastornos obstructivos gastrointestinales; Riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida; Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min; ver el apartado 3.2); las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes; Insuficiencia hepática moderada (Puntuación de Child-Pugh de 7 a 9; ver el apartado 3.2); las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes; Uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4, por ejemplo ketoconazol (ver los apartados 3.2 y 3.5); Hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que estén en tratamiento con fármacos (como bifenonatos) que puedan causar o empeorar la esofagitis; Neuropatía autonómica. Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurológica. No se deberá administrar este medicamento a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa. El máximo efecto de Vesicare puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento. **3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones farmacológicas.** La medicación concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados. Debe dejarse un intervalo de aproximadamente una semana después de interrumpir el tratamiento con Vesicare antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos. La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida. **Interacciones farmacocinéticas.** Estudios in vitro han demostrado que a concentraciones terapéuticas, solifenacina no inhibe las enzimas CYP1A1/2, C2C9, C2C19, C2D6 o C3A4 derivadas de microsomas hepáticos humanos. Por tanto, es improbable que solifenacina altere el aclaramiento de los medicamentos metabolizados por dichas enzimas CYP. **Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de solifenacina.** Solifenacina es metabolizada por el CYP3A4. La administración simultánea de ketoconazol (200 mg/día), un potente inhibidor del CYP3A4, duplicó el AUC de solifenacina mientras que la administración de ketoconazol a dosis de 400 mg/día triplicó el AUC de solifenacina. Por tanto, la dosis máxima de Vesicare deberá limitarse a 5 mg, cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 (como ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (ver apartado 3.2). El tratamiento simultáneo de solifenacina y un inhibidor potente de CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada. No se han estudiado los efectos de la inducción enzimática sobre la farmacocinética de la solifenacina y sus metabolitos ni el efecto de los sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 sobre la exposición de solifenacina. Dado que la solifenacina es metabolizada por el CYP3A4, son posibles las interacciones con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 (E): verapamilo, diltiazem e inductores del CYP3A4 (E): rifampicina, fenitoína, carbamazepina. **Efecto de solifenacina sobre la farmacocinética de otros medicamentos.** Anticonceptivos orales. La administración de Vesicare no mostró interacción farmacocinética de solifenacina con los anticonceptivos orales de combinación (etinilestradiol/levonorgestrel). Warfarina. La administración de Vesicare no alteró la farmacocinética de R-warfarina ni de S-warfarina ni su efecto sobre el tiempo de protrombina. Digoxina. La administración de Vesicare no mostró efectos sobre la farmacocinética de digoxina. **3.6. Embarazo y lactancia. Embarazo.** No se dispone de datos clínicos sobre mujeres que se hayan quedado embarazadas en tratamiento con solifenacina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos sobre la fertilidad, el desarrollo embrional fetal o el parto. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas. **Lactancia.** No se dispone de datos sobre la excreción de solifenacina en la leche materna. En ratones, la solifenacina y/o sus metabolitos se excretaron en la leche y dieron lugar a un insuficiente desarrollo dosis dependiente de los ratones neonatos. Por consiguiente, debe evitarse el uso de Vesicare durante la lactancia. **3.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Dado que solifenacina, al igual que otros anticolinérgicos puede provocar visión borrosa, y de forma poco frecuente, somnolencia y fatiga (ver apartado 3.8 Reacciones adversas), la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente. **3.8. Reacciones adversas.** Debido al efecto farmacológico de solifenacina, Vesicare puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis. La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia con Vesicare fue sequedad de boca. Se produjo en un 11% de los pacientes tratados con 5 mg una vez al día, en un 22% de los pacientes tratados con 10 mg una vez al día y en un 4% de los pacientes tratados con placebo. La intensidad de sequedad de boca fue generalmente leve y sólo ocasionalmente dio lugar a la interrupción del tratamiento. En general, el cumplimiento terapéutico fue muy elevado (aproximadamente el 99%) y aproximadamente un 90% de los pacientes tratados con Vesicare completaron todo el periodo de estudio de 12 semanas de tratamiento. A continuación se reflejan las reacciones adversas obtenidas en los ensayos clínicos con Vesicare: (Frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raras (>1/10000, <1/10000). Trastornos gastrointestinales frecuentes: estreñimiento, náuseas, dispepsia y dolor abdominal; poco frecuentes: enfermedades de reflujo gastroesofágico y garganta seca; raros: obstrucción colónica e impactación fecal. Infecciones e infestaciones poco frecuentes: infección de las vías urinarias y cistitis. Trastornos del sistema nervioso poco frecuentes: somnolencia y disgeusia. Trastornos oculares frecuentes: visión borrosa; poco frecuentes: ojos secos. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración poco frecuentes: cansancio y edema de las extremidades inferiores. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos poco frecuentes: sequedad nasal. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo poco frecuentes: piel seca. Trastornos renales y urinarios poco frecuentes: dificultad de micción; raros: retención urinaria. Durante el desarrollo clínico no se observaron reacciones alérgicas. Sin embargo, nunca puede excluirse la posible aparición de reacciones alérgicas. **3.9. Sobredosis.** La dosis más alta de succinato de solifenacina administrada a voluntarios fue de 100 mg en una dosis única. A esta dosis, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (leve), sequedad de boca (moderada), mareo (moderado), somnolencia (leve) y visión borrosa (moderada). No se comunicaron casos de sobredosis aguda. En caso de sobredosis con succinato de solifenacina el paciente debe ser tratado con carbón activo. Puede efectuarse lavado gástrico, pero no debe inducirse el vómito. Como ocurre con otros anticolinérgicos, los síntomas pueden tratarse de la siguiente manera: Efectos anticolinérgicos centrales graves como alucinaciones o excitación pronunciada: debe tratarse con frotismina o carbacol. Convulsiones o excitación pronunciada: debe tratarse con benzodiazepinas. Insuficiencia respiratoria: debe tratarse con respiración artificial. Taquicardia: debe tratarse con betabloqueantes. Retención urinaria: debe tratarse con sondaje. Midriasis: debe tratarse con un colirio de pilocarpina y/o colocando al paciente en una habitación oscura. Al igual que con otros antimuscarínicos, en caso de sobredosis, se debe prestar atención específica a pacientes con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT (es decir, hipokalemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT) y enfermedades cardíacas relevantes preexistentes (como, isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva). **4. DATOS FARMACÉUTICOS.** **4.1. Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido: Almidón de maíz, Lactosa monohidrato, Hipromelosa, Estearato de magnesio. Cubierta pelicular: Macrogol 8000, Talco, Hipromelosa, Dióxido de titanio (E171), Óxido férrico amarillo (E172) (Vesicare® 5mg), Óxido férrico rojo (E172) (Vesicare® 10mg). **4.2. Incompatibilidades.** No procede. **4.3. Instrucciones de uso y manipulación.** Ninguna especial. **5. Titular de la autorización de comercialización.** Astellas Pharma, S.A. Paseo del Club Deportivo nº 1, Bloque 14, 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid). España. **6. Fecha de revisión del texto.** 19 de Febrero de 2005. **7. Presentaciones y precio de venta al público:** Vesicare® 5 mg 30 comprimidos PVP: 48,11 Euros; PVP IVA (4%): 50,03 Euros. Vesicare® 10 mg 30 comprimidos PVP: 76,97 Euros; PVP IVA (4%): 80,05 Euros. Con receta médica. Financiado por la Seguridad Social. Aportación normal. Para más información consulte la ficha técnica completa. Fecha de elaboración: 06/08. **VES-OBANUNCIO** Bibliografía: 1. Chapple CR, Cardozo L, Steers WD, Govier FE. Solifenacin significantly improves all symptom of overactive bladder syndrome. Int J Clin Pract 2006;60(6):959-966.



Relájate, la urgencia está controlada<sup>(1)</sup>

