REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Año LXX
714

Enero - Febrero 2011

EDITORIAL

Relaciones con la Industria Farmaceútica
De la Fuente J

REVISIÓN

El Síndrome de Turner en la edad adulta
Ros C, Castelo-Branco C

Síndrome de cromosoma x frágil
Beltrán D.A, Guerra J.A, Crespo A.E, López-Muñoz F, Álamo C

ARTÍCULO ORIGINAL

Valor de la hormona Antimülleriana para el estudio de pacientes bajas respondedoras en tratamientos de fecundación in vitro
Kazlauskas S, Zapardiel I, Herrero S, Martín A, Pérez E, Bajo J.M.

Estudio crítico comparativo de las cifras de mortalidad perinatal a través el tiempo, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid
Alonso T, Armadá M.I, Alonso P

TRIBUNA HUMANÍSTICA

La Obstetricia en la escuela Tocoginecológica gaditana en la primera mitad del siglo XIX
Becerra J.A, Bajo J.M.

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

Perioricidad:
6 números al año

Disponible en Internet:
www.tokoginecologia.org

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

PUBLICIDAD
91 353 39 92
comercial@equium.es

SUSCRIPCIONES
91 353 39 92
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.
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 LXX ✦ ENERO - FEBRERO 2011 ✦ NÚMERO 714

EDITORIAL

Relaciones con la industria farmaceúticas
De la Fuente J

REVISIÓN

El síndrome de turner en la edad adulta
Ros C, Castelo-Branco C 1

Síndrome de cromosoma X frágil
Beltrán D.A, Guerra J.A, Crespo A.E, López-Muñoz F, Álamo C 7

ARTÍCULO ORIGINAL

Valor de la hormona antimülleriana para el estudio de pacientes bajas respondedoras en tratamientos de fecundación in vitro
Kazlauskas S, Zapardiel I, Herrero S, Martín A, Pérez E, Bajo J.M. 21

Estudio crítico comparativo de las cifras de mortalidad perinatal a través del tiempo, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid
Alonso T, Armadá M.I, Alonso P 29

TRIBUNA HUMANÍSTICA

La Obstetricia en la escuela Tocoginecológica gaditana en la primera mitad del siglo XIX
Becerra J.A, Bajo J.M. 35

CONTENTS

AÑO LXX ✦ JANUARY - FEBRUARY 2011 ✦ NÚMERO 714

EDITORIAL

Relationship with pharmaceutical industry
De la Fuente J

REVIEW ARTICLES

Turner syndrome in adult age
Ros C, Castelo-Branco C 1

Fragile X syndrome
Beltrán D.A, Guerra J.A, Crespo A.E, López-Muñoz F, Álamo C 7

ORIGINAL ARTICLE

The role of anti-müllerian hormone in the study of women with poor ovarian response for in vitro fertilization treatments
Kazlauskas S, Zapardiel I, Herrero S, Martín A, Pérez E, Bajo J.M. 21

Comparative study of the perinatal mortality rates throughout time in the Hospital Clinico San Carlos in Madrid
Alonso T, Armadá M.I, Alonso P 29

HUMANISTIC PLATFORM

The obstetrics in the tocoginecologica gaditana school during the first half of the 19th century
Becerra J.A, Bajo J.M. 35

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, fisiológia, patología clínica (diagnóstica o terapeútica), 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 indica el TIPO de articulo (ver tipos más abajo).

- 2ª Página: Resumen (máximo 200 palabras, será claro y conciso. No se emplearán citas bibliográficas ni abraviaturas.), 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 se 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** , 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 cambio o correcciones a realizar si fuese menester.En caso de aceptación en un tiempo adecuado se le enviará al mismo autor las galeradas 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 dia 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 HUMANISTICA: 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 impriman 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 se 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 infomáticas, cualquiera que se au soporte, hoy existen y que puedan creaese en el futuro.

EDITORIAL

RELACIONES CON LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Dice el refrán que es de bien nacidos el ser agradecidos. Y creo que debe ser así. El efecto de la crisis económica que con látigo inquebrantable azota a todo el mundo, incluyendo a nuestro país, se deja notar en todos los aspectos de la vida diaria. No hace falta poner ejemplos, pero si fuera necesario tendría más de cuatro millones para poder usar. Y como era de esperar, esta crisis económica, está pasando factura a la industria farmacéutica, industria, que no podemos olvidar, trabaja codo con codo a nuestro lado en busca, entre otros, de un fin común: mejorar la vida de nuestras pacientes.

Es evidente que la industria farmacéutica está pasando por momentos muy apurados, y todos los ginecólogos lo hemos sufrido en mayor o menor medida. Desde hace varios meses o incluso algún año ya, no dejan de proliferar reuniones científicas que son canceladas en el último momento por falta de financiación, además de ser tarea harto dificultosa el encontrar quien sufrague los gastos de inscripción a dichos eventos. Y es precisamente ahora cuando nos toca a nosotros, los médicos en general y los ginecólogos en particular, devolverles el favor que nos han venido haciendo y todavía nos hacen, intentando en la medida de lo posible colaborar. Es cierto que no podemos obviar la recomendación institucional de recetar productos genéricos, y que estos tienen sus indicaciones, sobre todo de índole socioeconómica, pero no es conveniente, como en otros muchos aspectos de la vida, generalizar tal recomendación.

Otra cuestión debatible es la que concierne a su grado de similitud con los productos originales, y lo menciono porque a pesar de garantizarnos que se trata del mismo preparado, en ambos casos, no son pocas las pacientes que comentan en nuestras consultas que los efectos beneficiosos que han notado tras tomar un producto genérico y otro original no han sido los mismos, con un claro posicionamiento a favor del producto original. Si quisiera poner un ejemplo ilustrativo de mi pensamiento recurriría a un símil automovilístico, según el cual, aún tratándose de dos vehículos de locomoción no es lo mismo conducir un Mercedes que un Hyundai.

Desde mi punto de vista el ahorro en materia de sanidad, sí debe encauzarse en la receta médica, pero no tanto en lo que se receta sino en como se receta o más bien, en como se maneja esa receta. Se puede conseguir un gran ahorro de dinero si los envases de los medicamentos se ajustaran a los días de tratamiento y a las dosis y, sobre todo, si no se hiciera acopio de medicinas en los domicilios particulares. Por experiencia propia puedo afirmar que existen domicilios en ciertos pueblos, sobre todo del interior de España, en los que hay más medicinas que en el dispensario local de dicho pueblo.

Además, hay otras cuestiones en el ámbito sanitario que producen un gasto ingente y que también deberían ser atajables, como por ejemplo, el uso desmesurado que se hace de nuestro país como meca del turismo sanitario o la asistencia gratuita a pacientes que no contribuyen al mantenimiento económico del sistema y que además suelen ser las pacientes que más abuso hacen del mismo, que más conflictos generan con el personal sanitario y sin olvidar que están poseídas por la creencia de tener más derechos que nadie en el mundo. Es indudable que se trata de una cuestión muy compleja y que requiere ser tratado por personas con gran experiencia en el tema, entre las cuales me excluyo.

Dicho lo cual, no podemos ni debemos cargar nuestras armas contra la industria farmacéutica, la cual no ha dejado de ofrecer su ayuda, tanto a la comunidad científica en general, con proyectos de investigación, desarrollo de ensayos clínicos y un largo etcétera, como a muchos de nosotros en particular, financiándonos congresos o incrementando nuestra biblioteca con la compra de algún libro. Si cargamos contra la industria farmacéutica y ésta acaba derrotada las consecuencias pueden ser muy nocivas para nuestra salud científica: fin de proyectos de investigación, fin de asistencia y desarrollo de congresos, fin de numerosos puestos de trabajo en sus fábricas….FIN.

Pero no se trata solo de recetar o colaborar con sus productos cuando lo merecen, sino que además, debemos intentar no exprimirla con nuestros caprichos. Debemos ser muy selectivos cuando pidamos que se nos financie alguna actividad científica y no abusar de sus recursos, como hasta ahora veníamos haciendo. Creo que se le debe ayudar, sin menoscabar la atención que ofrecemos a nuestras pacientes y no hay que olvidar que la industria farmacéutica es el motor que tira de muchas actividades de nuestra vida profesional, aunque sin renunciar a nuestro criterio médico y autonomía profesional.

Dr. Jesús De la Fuente Valero
Servicio Obstetricia y Ginecología
Hospital Infanta Leonor. Madrid

Revisión

El síndrome de turner en la edad adulta

Turner syndrome in adult age

Ros C., Castelo-Branco C.

Servicio de Ginecología, Obstetrícia y Neonatología del Hospital Clínico de Barcelona.

RESUMEN

El síndrome de Turner (ST) es la anomalía cromosómica más frecuente en mujeres, con una prevalencia de hasta 1/2500 nacidas vivas. El ST es el resultado de la pérdida o anormalidad del segundo cromosoma sexual en, al menos, una línea celular. Estas anomalías estructurales pueden presentarse en estado puro, entre las cuales la monosomía completa 45X0 es la más frecuente (40-60%). A su vez, pueden presentarse como patrones de mosaicismo.

Los signos cardinales del ST son la estatura baja y la insuficiencia gonadal, que se manifiesta con un retraso puberal con amenorrea primaria en la mayoría de las pacientes. Por lo tanto, durante años, los clínicos se han centrado en el diagnóstico precoz de este síndrome. Actualmente, existe suficiente evidencia para afirmar que los pacientes con ST son susceptibles a padecer diversas anomalías que debutan o se acentúan en la edad adulta, como la osteoporosis, el hipotiroidismo, la diabetes y alteraciones renales, gastrointestinales y cardíacas no congénitas. Estos trastornos suponen un aumento de la morbimortalidad de estas pacientes, reduciendo a su vez su calidad de vida. Un correcto manejo de estas pacientes debe incluir cribado de las alteraciones neurosensoriales y endocrinológicas, búsqueda de las malformaciones asociadas, consejo reproductivo y salud sexual. El ginecólogo tiene en estos casos un papel fundamental para el control y mantenimiento de la terapia hormonal sustitutiva en los casos indicados, que ha demostrado influir en tantos aspectos de la salud de estas mujeres.

PALABRAS CLAVE

Sindrome de Turner, monosomia 45X0, osteoporosis, hipotiroidismo, diabetes y patología renal, malformaciones cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, trastornos neurosensoriales, tratamiento hormonal.

CORRESPONDENCIA:
Dr. Camil Castelo-Branco;
Servicio de Ginecolgía, Obstetricia y Neonatalogía del Hospital Clínico de Barcelona
Villarroel 170, 08036 Barcelona - España
e-mail: castelobranco@ub.edu

ABSTRACT

Turner's syndrome (TS) is the most common chromosomal abnormality in women with prevalence up to 1/2500. The TS is the result of the loss or abnormality of the second sex chromosome in at least one cell line. These structural abnormalities may occur in a pure state, among which complete monosomy 45X0 is the most common (40-60%). The key signs of TS are short height and gonadal failure, which manifests as delayed puberty and primary amenorrhea in most patients. Therefore, for years, clinicians have focused on early diagnosis of this syndrome. At present, there is enough evidence suggesting that patients with TS are susceptible to a variety of complaints that appear or impair in adulthood, such as osteoporosis, hypothyroidism, diabetes and renal disorders, gastrointestinal and non-cardiac defects. These disorders involve an increase in morbidity and mortality of these patients, while reducing their quality of life. Proper management of these patients should include screening of neurosensorial and endocrine disorders, the search for associated malformations, reproductive and sexual health advice.

KEYWORDS

Turner's syndrome, monosomy 45X0, osteoporosis, hypothyroidism, diabetes and renal disorders, cardiovascular malformations, immunitary diseases, neurosensorial disorders, hormone therapy.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST) es la anomalía cromosómica más frecuente en mujeres, con una prevalencia de hasta 1/2500 nacidas vivas. Esta condición es mucho más frecuente intraútero, afectando hasta el 1-2% de los fetos de los cuales sólo un 1% llega a término (1). El ST es el resultado de la pérdida o anormalidad del segundo cromosoma sexual en, al menos, una línea celular. El cromosoma puede estar completamente ausente (45X0), formar un isocromosoma tras la duplicación del brazo largo y pérdida del brazo corto (isoXq), un anillo (rX), o presentar delecciones de alguno de los brazos (Xp- o Xq-). Estas anomalías estructurales pueden presentarse en estado puro, entre las cuáles la monosomía completa 45X0 es la más frecuente (40-60%). A su vez, pueden presentarse como patrones de mosaicismo, como por ejemplo, 45X/46XX, 46X/46XiXq, 45X/46XY (1,2) (Tabla 1).

Tipos de cariotipo	*Cariotipo*	*Frecuencia (%)*
Monosomía X	45X	49
Mosaico isocromosoma	45X/46Xi(Xq)	11
Mosaicismo X en anillo	45X/46Xr(X)	10
Mosaico 46XX	45X/46XX	9
Mosaico 46XY	45X/46XY	6
Isocromosoma	46Xi(Xq)	6
Delección brazo largo X	46XXq-	4
Translocaciones autosómicas	Ej: 46Xder(X)t(X;13)(q22;213)	2
Delección brazo corto X	46XXp-	1
Mosaicismos complejos	Ej: 45X/46XX/47XXX	1
Reorganizaciones compejas del X	Ej: 45X/46X+mar.ish.der(X)	1

Tabla 1 - . Distribución de cariotipos en 210 mujeres con Síndrome de Turner seguidas en en Adult Turner Clinic en el Middlesex Hospital, Londres (2).

Los signos cardinales del ST son la estatura baja y la insuficiencia gonadal, que se manifiesta con un retraso puberal con amenorrea primaria en la mayoría de las pacientes. Por lo tanto, durante años, los clínicos se han centrado en el diagnóstico precoz de este síndromes, identificando alteraciones fenotípicas incluso de forma prenatal, y en elaborar protocolos de actuación respecto a la edad de inicio y la dosis idónea de terapia hormonal sustitutiva o de hormona de crecimiento. La atención de este hipogonadismo se centraba, así, en la edad pediátrica.

Actualmente, existe suficiente evidencia para afirmar que los pacientes con ST son susceptibles a padecer diversas anomalías que debutan o se acentúan en la edad adulta, como la osteoporosis, el hipotiroidismo, la diabetes y alteraciones renales, gastrointestinales y cardíacas no congénitas. Estos trastornos suponen un aumento de la morbimortalidad de estas pacientes, reduciendo a su vez su calidad de vida. Un correcto manejo de estas pacientes debe incluir cribado de las alteraciones neurosensoriales y endocrinológicas, búsqueda de las malformaciones asociadas, consejo reproductivo y salud sexual. El ginecólogo tiene en estos casos un papel fundamental para el control y mantenimiento de la terapia hormonal sustitutiva en los casos indicados, que ha demostrado influir en tantos aspectos de la salud de estas mujeres.

ALTERACIONES FENOTÍPICAS

Existe una gran variedad de características fenotípicas asociadas al ST, que van desde mujeres de estatura corta, disgenesia gonadal y linfedema asociado a otras características dismórficas, hasta mujeres con una ligera disminución de su estatura final, y un fallo ovárico precoz (2,3).

Existe una asociación entre el cariotipo y la expresión fenotípica del síndrome. Así, las anomalías físicas, malformaciones cardíacas y renales, se presentan sobretodo en las pacientes monosomías puras (1,2,4,5). Igualmente, las pacientes con mosaicismo tienen un fenotipo menos marcado, y hasta un 40% de las adolescentes presentan una menarquia espontánea. Finalmente, el isocromosoma Xq está asociado a más alteraciones autoinmunes y neurosensoriales, sin prácticamente malformaciones congénitas.

Los signos cardinales del ST son tres: la talla baja, la disgenesia gonadal, y la dismorfología externa e interna, probablemente secundaria al linfedema.

La talla baja es un hallazgo que se encuentra en casi la totalidad de mujeres con ST, con una estatura media que varía entre 143 y 147 cm. (Figura 1). La causa principal parece ser un defecto óseo primario, pero existe una deficiencia parcial de hormona de crecimiento (GH) que podría contribuir como factor asociado. Un tratamiento con GH en la infancia, seguido de una estrogenoterapia a las dosis correctas en la pubertad, puede significar una ganancia de hasta 10 cm de estatura (3). Se recomienda iniciar la terapia con GH un mínimo de 4 años antes de la estrogenoterapia (1).

Actualmente se han identificado dos genes responsables de la baja estatura, llamados SHOX y PHOG, localizados en la parte distal del brazo corto de los cromosomas X y Y. Mutaciones en ambos genes explicarían otras malformaciones esqueléticas asociadas al ST, como la deformidad de Madelung que afecta a la muñeca (3).

Los signos dismórficos externos incluyen el *epicantus*, la ptosis ocular y el estrabismo, la deformidad en el pabellón auricular, la micrognatia, el paladar hendido u ojival, el cuello corto y *petigium colli*, linfedema de extremidades, *cubitus valgus* y *genu valgum*, o la escoliosis, entre otras (6).

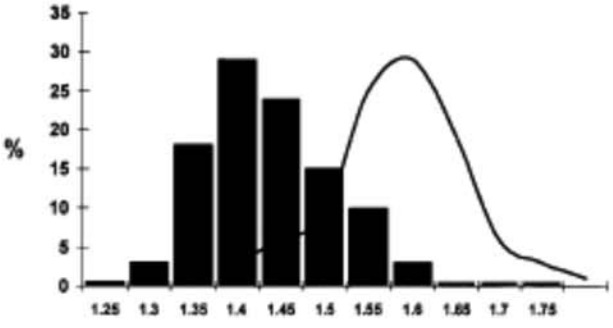


Figura 1 - . Distribución de la altura en 249 adultas con Síndrome de Turner, seguidas en el Middlesex Hospital de Londres, representada por el diagrama de barras. La curba representa la población general del Reino Unido. La mayoría de estas mujeres no recibieron tratamiento con hormona de crecimiento (3)

FUNCIÓN GONADAL

A pesar de que las gónadas de un feto con ST se diferencian de forma correcta hasta el tercer mes de gestación, existe después una degeneración folicular acelerada, acompañada de fibrosis estromal, que supone un fallo ovárico en los primeros meses o años de vida. La amenorrea primaria es, por lo tanto, la norma en las pacientes con ST. Sin embargo, hasta un 8% de mujeres 45XO y un 40% con mosaicos 45X/46XX pueden referir menarquias espontáneas.

En niñas con ST se ha demostrado una rápida elevación de las concentraciones de hormona folículoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) desde los 5 años de edad que, aunque descienden posteriormente, son niveles superiores a las mujeres cariotípicamente normales (2, 7).

Tras la inducción de la pubertad con estrógenos, previo tratamiento con GH si existe indicación, la mayoría de mujeres requerirán terapia hormonal (TH) con estrogenoprogestágenos. Los objetivos de la TH serán el mantenimiento de la densidad mineral ósea y la prevención de la osteoporosis, así como la reducción de factores de riesgo cardiovascular y mejora de función cognitiva (3, 8).

Se recomienda el tratamiento con valerato de estradiol o etrógenos conjugados, pues el etinilestradiol que compone los anticonceptivos hormonales empeora el perfil metabólico de las pacientes con ST. Además, existe una deficiencia hormonal en la semana de descanso del anticonceptivo, y debería asociarse un estrógeno a dosis bajas para contrarrestarlo.

El progestágeno debe asociarse un mínimo de 10 días por ciclo para evitar la hiperplasia endometrial, aunque una pauta continua de tratamiento, que evitaría las menstruaciones periódicas, también sería una opción válida.

La TH debería mantenerse hasta la edad esperada de la menopausia, y es necesario recordar que estas pacientes presentan riesgos similares de padecer neoplasias mamarias que la población no-ST, y que la TH no incrementaría dicho riesgo. Asimismo, los riesgos de neoplasia ovárica y endometrial tampoco difieren a los de la población general (2).

Es necesario recordar que un 6% de las mujeres con ST tienen un mosaicismo que incluye el cromosoma Y (45X/46XY). En estas pacientes es necesaria la gonadectomía debido al riesgo de padecer un gonadoblastoma (3).

Respecto a la fertilidad, sólo un 5% de mujeres con ST consiguen gestaciones espontáneas, con riesgo de presentar cromosomopatías y malformaciones congénitas en más del 50% de los recién nacidos vivos. Por lo tanto, una fecundación *in vitro* con ovocitos de donante parece ser la técnica de elección. Parece ser que el riesgo de aborto de 1º trimestre es ligeramente superior en estas pacientes, debido a una cierta hipoplasia uterina, así como alteraciones en la vascularización del útero (7, 9, 10,). Igualmente, la tasa de cesáreas el superior debido a mayor probabilidad de desproporción fetopélvica.

Como se explicará a continuación, el ST se asocia a múltiples alteraciones cardiovasculares, tales como malformaciones cardíacas congénitas o adquiridas, así como la hipertensión arterial. Por lo tanto, será necesario un seguimiento de la gestante en unidades especializadas, y un estudio cardíaco previo en caso de practicarse una técnica de reproducción asistida.

Finalmente, debido al dignóstico precoz del ST, muchas veces con marcadores ecográficos intraútero, permite predecir un fallo ovárico altamente probable antes de que se manifieste. Así, las nuevas técnicas de criopreservación de tejido ovárico, con posible autotransplante posterior, podrían tener sus indicaciones en algunas pacientes seleccionadas con ST.

OSTEOPOROSIS

La talla baja y la tendencia a la osteoporosis pueden ser debidas a un defecto primario en la formación ósea. Aunque el defecto molecular no ha sido identificado, existen diversos genes en el cromosoma X asociados a alteraciones del tejido conectivo (11).

Aunque se ha descrito un descenso del pico de masa ósea del 25% en las pacientes con ST, es necesario recordar que las medidas de densidad mineral ósea dependen de la estatura, y la talla baja en el ST puede ser un factor de confusión (2). Sin embargo, el riesgo de fractura ósea es hasta 3 veces superior en niñas y adultas con ST (12)

De nuevo, la terapia temprana con hormona de crecimiento y, posteriormente, con estrógenos, mejora el pico de masa ósea. De hecho, se ha demostrado una densidad mineral ósea normal en las mujeres con ST con menarquia espontánea (2).

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES

Entre las alteraciones descritas con anterioridad, las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el ST, y suponen una reducción en la esperanza de vida de estas pacientes de hasta 13 años. La coartación de aorta congénita, la hipertensión arterial o la válvula aórtica bicúspide (BAV) han sido descritas como las tres complicaciones cardiovasculares más importantes en el ST. Además, la mortalidad debida a cardiopatía isquémica coronaria es 7 veces superior en la población con ST, y los mecanismos que explican el aumento del riesgo cardiovascular en estas pacientes siguen sin aclararse (12).

Respecto a las malformaciones cardíacas, la BAV es la anomalía cardíaca congénita más frecuente en el ST, y normlamente se presenta de forma aislada. La coartación de aorta, también congénita, afecta hasta un 10% de muejres con ST, y es causa de hipertensión arterial. Otras anomalías, tales como prolapso de válvula mitral o el drenaje venoso anómalo son más frecuentes que en la población general (Figura 2).

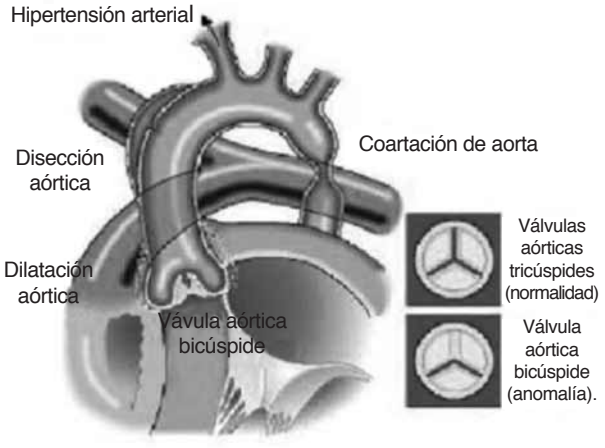


Figura 2 - . Malformaciones cardíacas congénitas asociadas al Síndrome de Turner (6).

Con todo esto, una ecocardiografía debe formar parte del estudio básico de las pacientes con ST. Pero no sólo se asocian anomalías congénitas, pues la disección de aorta debuta en la edad adulta y es causa de muerte súbita en algunos casos reportados (3).

A nivel fisiopatológico, el papel del hipoestrogenismo en los factores de riesgo cardivascular no queda todavía bien definido. A pesar de que las complicaciones cardiovasculares están claramente asociadas al hipogonadismo y al consecuente hipoestrogenismo (13, 14), posibles diferencias en la expresión de genes del cromosoma X pueden contribuir al aumento del riesgo cardiovascular. Así, han sido descritos múltiples genes implicados en el control de la función cardiovascular presentes en el cromosoma X, incluyendo el gen del receptor de la angiotensina 2 (AT2), y diversas kinasas y factores de transcripción (15).

A nivel metabólico, también destaca una mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes mellitus tipo 2 (entre 2 y 4 veces más frecuente) y la resistencia a la insulina (RI) con hiperinsulinemia. (3). Al igual que la RI asociada al síndrome de ovarios poliquísticos, ésta parece ser independiente al índice de masa corporal (IMC), aunque la elevada tasa de obesidad y el aumento de perímetro abdominal asociado al ST agravan el problema. En este caso, la terapia con hormona de crecimiento y la deficiencia estrogénica parecen tener efectos negativos (2).

Se ha descrito una hipercolesterolemia, a expensas de un aumento de las *low density* proteínas (LDL), y un descenso de las *high density* lipoproteínas (HDL), de forma independiente al IMC y no influenciada por el cariotipo. A su vez, existe una hipertrigliceridemia secundaria al hiperinsulinismo. La terapia con GH agrava también la hipercolesterolemia, pero los efectos desaparecen al abandonar el tratamiento (3,16).

De nuevo, un control periódico de la tensión arterial, un perfil lipídico e hidrocarbonado debería formar parte del control rutinario de las pacientes con ST desde la infancia. Así como un control de las enzimas hepáticas, frecuentemente elevadas. La prevalencia de cirrosis hepática en las mujeres con ST es hasta 5 veces superiores que en la población general, auque la hipertransaminemia parece ser transitoria y benigna (1).

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS Y AUTOINMUNES

Es necesario destacar que la prevalencia de hipotiroidismo en el ST alcanza el 70%, sobretodo de formas autoinmunes, y parece ser que existe un aumento de los autoanticuerpos y, consecuentemente, de las enfermedades autoinmunes organoespecíficas (Figura 3). Se han descrito prevalencias superiores de celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, vitíligo y alopecia, insuficiencia suprarrenal, artritis reumatoide juvenil, psoriasis o la diabetes mellitus tipo 1 (16, 18, 19). Se ha detectado una región en el cromosoma X (gen FOXP3) que podría ser la responsable de estos transtornos autoinmunes, y que define el síndrome IPEX (20, 21, 22, 23). La expresión del FOXP3 se correlaciona con los leucocitos CD127low (expresión baja de CD127) (24), y se ha postulado que esta misma alteración podría justificar el aumento de autoinmunidad en el ST, sobretodo descrito en los cariotipos con isocromosoma (20).

Un cribado anual de los autoanticuerpos antitiroideos está indicado en las pacientes con ST desde los 10 años, y es necesario evaluar el cribado frente otras enfermedades organoespecíficas.

Además de la autoinmunidad, en el ST parece que existen otras alteraciones inmunitarias, como el descenso del ratio linfocitario CD4/CD8 o de las inmunoglobulinas. A pesar de estas alteraciones, no se ha descrito un aumento de las infecciones, a excepción de la otitis media (20,22).

ALTERACIONES NEUROSENSORIALES

Las pacientes con ST presentan un defecto de audición conductivo secundario a los múltiples episodios de otitis media. La causa principal son las deformidades en el conducto auditivo externo, aunque las alteraciones inmunitarias podrían jugar un papel (25). Además, se han detectado en la audiometría dos patrones de pérdida auditiva neurosensorial, con dips a media y alta frecuencia. También existen transtornos en otras pruebas objetivas como los potenciales evocados auditivos (25, 26, 27). La sordera neurosensorial progresiva está descrita en mujeres con ST desde la infancia, y aumenta con la edad. Más del 60% de las mujeres con ST sufren alteraciones auditivas a los 35 años, y aunque la causa se desconoce, se sabe que existen receptores estrogénicos en el oído medio (2, 27).

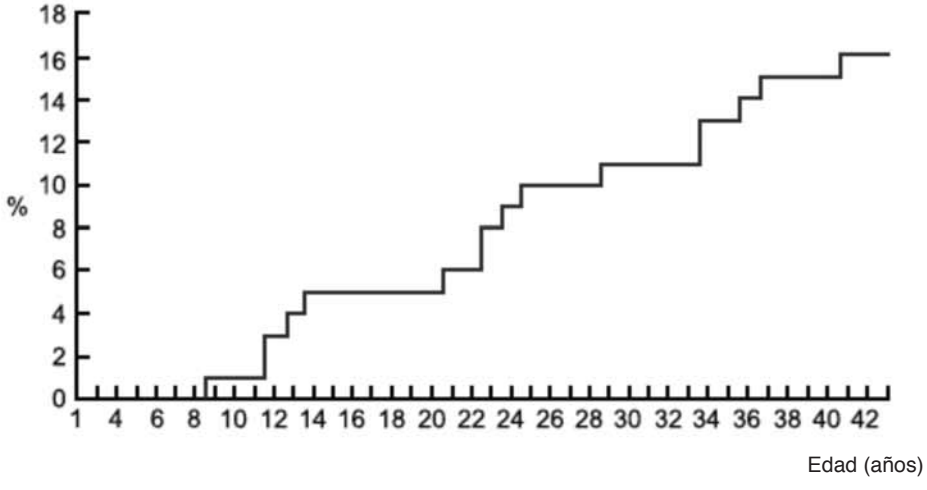


Figura 2 - Edad del debut del hipotiroidismo en mujeres con Síndrome de Turner (2).

Además, se postula que pueden existir otras alteraciones neurosensoriales en la olfatometría y la gustometría.

De nuevo, debido a la afectación neurosensorial a edades tempranas, una evaluación auditiva debería de ser rutinaria en el seguimiento de estas pacientes.

OTRAS ALTERACIONES

Las anomalías congénitas renales son hasta 9 veces más frecuentes en el ST, entre las que destacan las aplasias, duplicaciones o el riñón en herradura. Esto justificaría la realización de una ecografía renal en el momento del diagnóstico, juntamente con la ecocardiografía mencionada anteriormente.

A nivel cognitivo, las pacientes con ST poseen, en general, un coeficiente intelectual normal. Sin embargo, se han descrito ciertas deficiencias en áreas específicas, como el procesamiento espacio-visual, la coordinación motora y algunas habilidades perceptuales (3). De nuevo, la severidad del deterioro cognitivo vuelve a relacionarse con el cariotipo, siento más pronunciado en las pacientes con monosomías 45X que en los mosaicismos.

Finalmente, las pacientes con ST tienen rasgos de personalidad característicos, con más dificultades en las relaciones de amistad y pareja. En parte, esto puede ser debido a la poca autoestima provocada por una estatura baja y un desarrollo sexual incompleto.

CONCLUSIONES

Las mujeres con ST tienen un riesgo aumentado de padecer diversos problemas de salud, desde la infancia a la edad adulta.

Tras el diagnóstico, la mayoría de veces temprano, se debería garantizar un seguimiento por pediatras especializados, realizando un despistaje de malformaciones congénitas y alteraciones metabólicas y autoinmunes. Así, además de la determinación del cariotipo, se recomienda la realización de una ecografía renal y pélvica, ecocardiografía y determinación de anticuerpos antitiroideos. Es necesario el conociemiento de los protocolos de tratamiento con GH y estrogenoterapia, para garantizar un correcto desarrollo sexual y la máxima altura posible.

Debido a la aparición de transtornos durante la edad adulta, tales como malformaciones cardíacas adquiridas o alteraciones metabólicas, autoinmunes o neurosensoriales, estas pacientes deberían derivarse a unidades de endocrinología ginecológica especializadas. Está justificado un seguimiento especializado multidisciplinario durante la edad adulta, que asegure un cribado y manejo correcto de las alteraciones asociadas a los hipogonadismos, así como una terapia hormonal adaptada a las necesidades de cada paciente, así como consejo sexual y reproductivo (Tabla 2).

Visita inicial
Peso, perímetro abdominal, altura Estadíos de Tanner Tensión arterial Perfil hepático, perfil hidrocarbonato (glucosa e insulina en ayunas), hemograma, perfil lipídico completo Perfil tiroideo (TSH, T4). Anticuerpos antitiroideos Cariotipo Ecocardiografía, ecografía renal, ecografía ginecológica. Densitometría ósea Audiometría
Controles anuales
Peso, perímetro abdominal Tensión arterial Perfil hepático, perfil hidrocarbonato (glucosa e insulina en ayunas), hemograma, perfil lipídico completo. Perfil tiroideo (TSH, T4)
Controles cada 3-5 años
Anticuerpos antitiroideos Densitometría ósea Audiometría Ecocardiograma Ecografía ginecológica

Tabla 2 - Propuesta de seguimiento e las pacientes con Síndrome de Turner en la edad adulta

BIBLIOGRAFÍA

1. Donalson MDC, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner síndrome: from infancy to adult trasfer. Arch Dis Child (2006) 91:513-520.
2. Conway GS. The impact and manegement of Turner's síndrome in adult life. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism (2002). 16: 243-261.
3. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's síndrome in adulthood. Endocrine Reviews (2003) 23:120-140.
4. Bianco SDC, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiophatic hypogonadotropic hypogonadism. Nat Rev Endocrinol (2009) 5:569-576.
5. Cariboni A, Maggi R. Kallmann's syndrome, a neuronal migration defect. Cell Mol Life Sci (2006) 63:2512-2526.
6. Gravholt C. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner síndrome. European JNournal of Endocrinology (2004) 151: 657-687.
7. Bannink EM, van Sassen C, van Buurent S, de Jong FH, Lequin M, Mulder PGH. Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone leves. Clin Endocrinol (2009) 70:265-273.
8. Castelo-Branco C, León M, Durán M, Balasch J. Follicle-stimulating hormones does not directly regulate bone mass in human beings: evidence from nature. Fertil Steril (2008) 90: 2211-2216.
9. Doerr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, Mehls O, Partsch CJ. Uterine size in women with Turner syndrome alter induction of puberty with estrogens and long-term growth hormona therapy: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. Human reproduction (2005) 5:1418-1421
10. Foudila T, Soderstrom-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. Human reproduction (1999) 14:532-535
11. Breuil V, Euler-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism. Joint Bone Spine (2001) 68:26-33
12. Bakalov V, Bondy CA. Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. Rev Endocr Metab Disord (2008) 9:145-151.
13. Bondy CA, Heart disease in Turner syndrome. Minerva Endocrinol. 2007;32:245-61
14. Thomas J, Yetman AT. Management of cardiovascular disease in Turner syndrome. Expert Rev Cardiovasc Ther. (2009) 7:1631-41.
15. Ross MT, et al. The DNA sequence of the human X chromosome. Nature. (2005) 434:325-37.
16. Cooley M, Bakalov V, Bondy CA. Lipid profiles in women with 45X vs 46XX Primary ovarian failure. JAMA (2003) 290:2127-2128.
17. Mortersen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexo E, Locht H, Jeppesen EM, Gravholt CH. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome: influence of age. Clinical and Experimental Immunology (2009) 156:205-210.
18. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C, Bonomi M. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. Journal of Autoimmunity (2009) 33:35-41.
19. Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M. Autoimmune stigmata in Turner syndrome: when lacks an X chromosome. Journal of Autoimmunity (2009) 33:25-30.
20. Su MA, Stenerson M, Liu W, Putnam FC, Bluestone JA, Anderson MS. The role of X-linked FOXP3 in the autoimmune susceptibility of Turner Syndrome patients. Clinical Immunology (2009) 131:139-144.
21. Stenberg AE, Sylvén L, Magnusson CGM, Hultcrantz M. Immunological parameters in girls with Turner syndrome. Journal of Negative Results in Biomedicina (2004) 3:1-5.
22. Hernández-Molina G, Svyryd Y, Sánchez-Guerrero J, Mutchinik OM. The role of the X chromosome in immunity and autoimmunity. Autoimmunity Reviews (2007) 6:218-222.
23. Ban Y, Tazki T, Tobe T, Ban Y, Jacobson EM, Concepcion E. The regulatory T cell gene FOXP3 and genetic susceptibility to thyriod autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts. Journal of Autoimmunity (2007) 28:201-207.
24. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z. CD127 expression inversely correlates with FOXP3 and supressive function of human CD4+ Treg cells. J Exp Med (2006) 203:1701-1711
25. Parkin M, Walker P. Hearing loss in Turner syndrome. Int J Pediatr Otorhinol (2009) 73:243-247.
26. Gawron W, Wikiera B, Rostkowska-Nadolska B, Orendorz-Fraczkowska K, Noczynska A. Evaluation of hearing organ in patients with Turner syndrome. Int J Pediatr Otorhinol (2008) 72:575-579.
27. Hederstierna C, Hultcrantz M, Rosenhall U. Estrogen and hearing from a clinical point of view; characteristics of auditory function in women with Turner syndrome. Hear Res (2009) 252:3-8.

Revisión

Síndrome de cromosoma X frágil

Fragile X syndrome

Beltrán D.A.[1], Guerra J.A.[2], Crespo A. E.[3], López-Muñoz F.[2], Álamo C.[1]

[1] Instituto Madrileño de Salud Pública, Ayuntamiento de Madrid.
[2] Departamento de Farmacología de laUniversidad de Alcalá de Henares de Madrid.
[3] Centro de Salud de Embajadores de Madrid

RESUMEN

El síndrome X frágil constituye la mayor causa genética heredable de retraso mental. Se trata de una mutación dinámica y se debe al incremento del número de tripletes CGG en el exón 1 del gen FMR1, localizado en Xq27.3, y a la hipermetilación de la región genómica correspondiente, que imposibilita la producción del ARN mensajero y, por tanto, de la proteína FMRP. Según el número de repeticiones se pueden establecer tres tipos de alelos: normal, con premutación y con mutación completa. Sólo los individuos con mutación completa presentan el síndrome X frágil.

Compartir el diagnóstico y aportar información a los padres sobre este síndrome desencadena un importante impacto emocional tanto en sus padres, como para toda la familia. No se ha hallado todavía ninguna medicación para el síndrome X frágil (SXF) que actúe directamente sobre los mecanismos genéticos o sobre las repercusiones inmediatas del defecto genético. No obstante, las manifestaciones conductuales y cognitivas pueden ser abordadas tanto desde la vertiente psicológica y pedagógica como desde la intervención farmacológica. Ambas formas de abordaje no son excluyentes, sino que, por el contrario, se complementan y se potencian mutuamente.

En la actualidad existen potentes fármacos capaces de mejorar los síntomas más relevantes en el SXF: trastornos de conducta, hiperactividad y falta de atención, síntomas obsesivos y problemas de ansiedad.

PALABRAS CLAVE

Sindrome X Frágil, FXTAS, Retraso mental, Diagnostico, Tratamiento.

CORRESPONDENCIA:
Dr. David Beltrán;
Centro Municipal de Salud de Vicálvaro
C/ Calahorra 11 bis, 28009 Madrid - España
e-mail: beltranvda@munimadrid.es

ABSTRACT

Fragile X syndrome is the main inheritable genetic cause of mental retardation. It is a dynamic mutation and is due to the increase in the number of CGG triplets in exon 1 of the FMR1 gene, located in Xq27.3, and to the hypermethylation of the corresponding genomic region, which impedes production of Messenger RNA and, therefore, of FMRP protein. Three types of alleles can be established, according to the number of repetitions: normal, with permutation and with full mutation. Only individuals with full mutation have fragile X syndrome. Two sub-phenotypes of the syndrome, associated to premutation, have recently been reported and are seen to appear from the fourth decade of life onwards. To share the diagnosis and to contribute information to the parents on this syndrome as much trigger an important emotional impact in its parents, as for all the family. There is still no medication for fragile X syndrome (FXS) which acts directly on the genetic mecanisms or on the immediate result of the genetic defect. However, behavioral and cognitive manifestations can be approached from both the psicological/educational and farmacological sides. Both approaches are not mutually exclusive but are complementary and synergic. There are currently potent drugs which can improve important symptoms of the FXS, behavioral disorders, hiperactivity, attention deficit, obsessive disorders and anxiety.

KEYWORDS

Fragile X syndrome. FXTAS. Mental retardation. Diagnostic, Treatment.

INTRODUCCIÓN

El síndrome X frágil (SXF) es la forma más común de discapacidad intelectual hereditaria. Por ser un desorden ligado al cromosoma X, lo padecen fundamentalmente los varones y es transmitido por las mujeres. Los estudios epidemiológicos más recientes señalan que este síndrome provoca retraso mental en uno de 4.000 varones y en una de 6.000 mujeres. Se estima que una de cada 250 mujeres es portadora sana del síndrome de origen monogénico (63).

ASPECTOS HISTÓRICOS

Los inicios del conocimiento de este síndrome se remontan al año 1943, cuando James Purdon Martin y Julia Bell publicaron una extensa casuística de una familia con 11 varones afectados de retraso mental, que sugería una herencia ligada al sexo (al cromosoma X). Los afectados presentaban unos rasgos físicos característicos, que coinciden con los que hoy se consideran típicos del síndrome. El cuadro clínico fue denominado como síndrome de Martin-Bell, en honor a los autores del trabajo. No obstante, la mayor frecuencia de retraso mental en varones ya se conocía desde finales del siglo XIX. Sin embargo, el trabajo de Martin y Bell es el primero que describe un fenotipo con unas características peculiares que resultan de gran utilidad clínica, para identificarlo y diferenciarlo de otros cuadros asociados a retraso mental (39).

En el año 1969, una publicación de Herbert A. Lubs describía una anomalía cromosómica en dos hermanos con retraso mental y en su madre. La anomalía consistía en un estrechamiento (casi rotura) de la zona distal del brazo largo del cromosoma X que el propio Lubs denominó inicialmente "marcador" X y que, posteriormente, por el aspecto de fragilidad que daba a esa zona cromosómica, se llamó "sitio frágil", término que acabó popularizándose y dándole el nombre definitivo a esta nueva entidad: Síndrome X Frágil (SXF). Como los hallazgos físicos de los pacientes de Lubs y los de Martin y Bell eran muy similares, se llegó a la conclusión que representaban el mismo cuadro clínico. Además, dadas las limitaciones técnicas disponibles en aquellos momentos para el análisis genético, fundamentalmente la realización de simples cariotipos, que únicamente permitían el contaje del número de cromosomas y comprobar si existían grandes delecciones o duplicaciones, es de destacar los excelentes resultados de los trabajos de estos investigadores.

A finales de la década de 1973, los laboratorios de citogenética disponían ya de técnicas fiables que permitían identificar la fragilidad en el extremo del cromosoma X y, una vez más, como en tantas ocasiones en ciencia, fue la casualidad la que permitió desvelar la hasta entonces incógnita del cromosoma X frágil.

Tras el trabajo pionero de Lubs, pasaron cerca de 10 años hasta que, en 1977, el investigador australiano Gray Sutherland demostró que se necesitaba un medio de cultivo especial, pobre en ácido fólico, para poder observar la fragilidad del cromosoma X. En este descubrimiento intervino el azar, ya que por determinadas circunstancias el investigador tuvo que cambiar el medio de cultivo que habitualmente utilizaba por otro pobre en ácido fólico (57).

Con la ayuda de las técnicas de bandeado cromosómico se confirmó que el sitio frágil se localizaba exactamente en la región Xq27.3 (Figura 1), el cual era dependiente del ácido fólico. A medida que se estudiaban más casos, quedaba claro que la fragilidad del cromosoma X se asociaba a discapacidad intelectual y a rasgos dismórficos comunes en los varones afectados:

- Orejas grandes y/o antevertidas.
- Cara alargada.
- Macroorquidia, que de forma característica se acentúa con la llegada de la pubertad.
- También son frecuentes los trastornos de conducta, como la hiperactividad con o sin déficit de atención, o el comportamiento autista, que actualmente se consideran hallazgos asociados al SXF.

En muchas de las familias en las que se confirmó el diagnóstico de SXF, se han descrito casos de mujeres afectadas, en las que la discapacidad intelectual no era tan evidente, ni presentaban los rasgos dismórficos habituales en los varones. A pesar de ello, algunas de estas mujeres tenían una discapacidad intelectual leve o moderada.

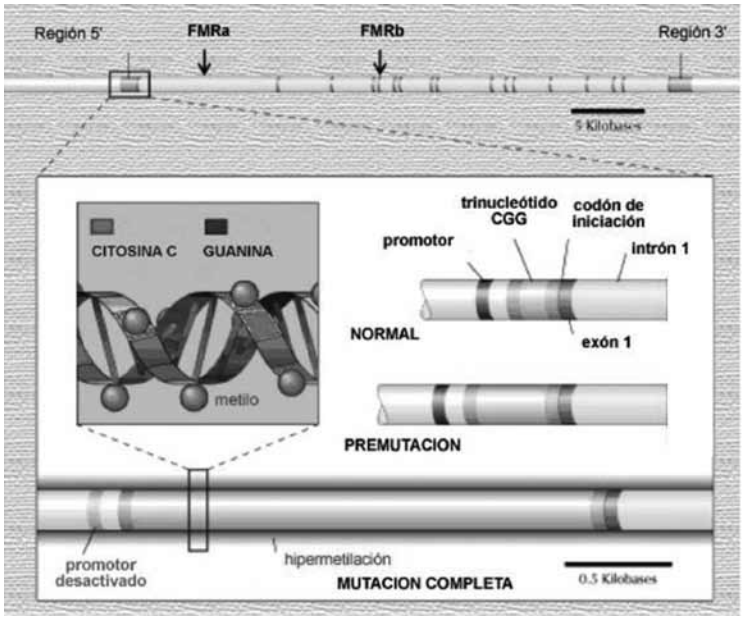


Figura 1 - Representación esquemática del gen FMR1, localizado en el cromosoma X (Xq27.3), con los 17 exones de que consta; se indica la zona de expansión de las repeticiones CGG, en la región no traducible del exón 1, y las tres clases de alelos de tamaño variable, con la correspondiente actividad genética en función de la metilación observada en el análisis genético de este gen.

ASPECTOS ETIOLÓGICOS Y GENÉTICOS DEL SXF

La causa genética del SXF es una mutación o cambio en la secuencia normal del ADN, en el gen FMR1, que da lugar a una inactivación del mismo, lo que se traduce en una falta de síntesis protéica (proteína FMRP), localizada en el citoplasma celular, y que es especialmente abundante en las neuronas (Figura 2).

La mutación más frecuente consiste en el alargamiento (expansión)de una pequeña parte de la secuencia formada por la repetición de las bases nitrogenadas citosina- guanina-guanina, que de forma abreviada se denomina CGG (Figura 1). La repetición del triplete CGG se localiza al principio del gen, en una zona que no guarda información para la proteína que codifica, sino que más bien tendría que ver con su actividad, en concreto, que se sinteticen más o menos copias del la proteína FMRP.

Esta secuencia repetitiva suele contener entre 6 y 55 repeticiones del triplete CGG, siendo la más frecuente la de 30 repeticiones. En cambio, en el SXF se da una expansión del número de repeticiones de este triplete CGG hasta superar más de 200 (34).

Se ha demostrado que la presencia de un elevado número de repeticiones CGG origina una dificultad,
prácticamente un bloqueo, del funcionamiento del gen, de forma que éste es incapaz de sintetizar la proteína FMRP. Aparentemente, la inactivación del gen se debe a un doble efecto de la expansión, ya que por un lado ésta actúa directamente sobre la maquinaria de la célula que sintetiza las proteínas a partir de las órdenes recibidas de los genes (58,59), pero, por otro, también tendría un efecto indirecto sobre la cantidad de moléculas que llevan esas ordenes para sintetizar la proteína FMRP, los denominados “mensajeros”, al ocasionar que el gen FMR1 se encuentre marcado como si estuviera inactivado. En casos excepcionales se han descrito otras mutaciones, consistentes en pequeños cambios puntuales de la secuencia del gen FMR1 los cuales dan lugar a un déficit de proteína. También se han encontrado pérdidas o delecciones completas o parciales del gen FMR (122).

En la mayoría de las células del organismo, la ausenciade FMRP no tiene repercusión clínica, dado que hay otros dos genes muy similares al gen FMR1 que suplen perfectamente su ausencia, los genes son FXR1 y FXR2. No obstante, considerando que estos dos genes están silenciados en las células del sistema nervioso central, este es el órganos más afectado.

Respecto a la función de esta proteína, actualmente sabemos que es bastante compleja, pero básicamente está implicada en la inactivación o activación de otros genes, cuyas proteínas se localizan en las sinapsis neuronales activas (Figura 1). En última instancia, la FMRP desempeña un papel crucial en el proceso de maduración de las conexiones sinápticas, contribuyendo a potenciar algunas y posiblemente bloqueando aquellas que son innecesarias.

Como se ha comentado, la FMRP es una proteína citoplasmática de amplia expresión en el cerebro y los testículos, dos de los órganos más afectados en esta enfermedad. La función de la FMRP en el cerebro esta empezando a dilucidarse. Dentro de las neuronas la FMRP es transportada desde el citoplasma hasta el núcleo donde se une a un complejo RNPm (particula ribonucleoproteica), transcritos específicos de ARN y distintas proteínas (Figura 2). Desde aquí los compejos son transportados al interior del axón y a las dendritas cerca de las sinapsis. Es en las sinapsis donde el complejo FMRP-RNPm parece desempeña un papel clave en la regulación de la transducción de ARNm específicos (6,46). Si la FMRP favorce o inhibe la traducción no está totalmente claro, y quizá ocurren ambas con especies específicas de ARN (31).

Es la ausencia de esta regulación mediada por la FMRP la que interfiere con la transmisión sináptica y finalmente causa retraso mental.

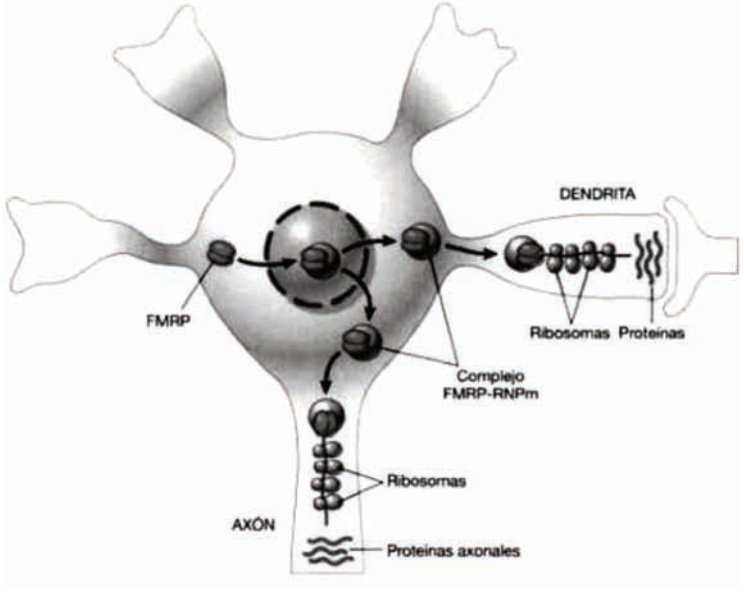


Figura 2 - Modelo de mecanismo de acción de la proteína FMRP en la neurona. Adaptado de Jin P & Warren S.T. (2003)31.

¿Cómo se hereda el síndrome x frágil?

La herencia del SXF sigue básicamente el patrón de cualquier patología hereditaria, basada en las leyes mendelianas, ligada al cromosoma X, como pueden ser el daltonismo o la hemofilia, pero modificadas por el modo en el que se transmite la mutación que causa la enfermedad, ya que de hecho puede afectar
a las mujeres (Figura 3).

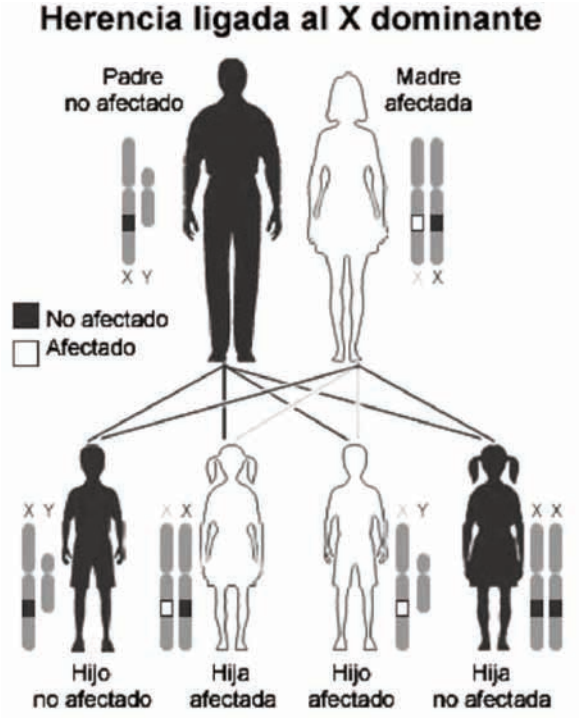


Figura 3 - Herencia ligada al cromosoma X

En personas con premutación (PM) (expansiones que contienen entre 55 y 200 repeticiones CGG), el funcionamiento del gen FMR1 no está tan afectado como para que tenga lugar la repercusión clínica característica del SXF. Las personas con PM pueden tener niveles reducidos de proteína FMRP, pero la cantidad disponible es suficiente para que las neuronas se desarrollen normalmente. Por eso se les denomina portadores "asintomáticos". Por otra parte, una PM tiende a cambiar de tamaño al pasar de una generación a otra, transmitiéndose por tanto de forma inestable, y con diferente repercusión según el receptor sea hombre o mujer.

El varón transmite su único cromosoma X a todas sus hijas, mientras que a sus hijos varones les transmite obligadamente su cromosoma Y (Figura 4). Por ello, todas las hijas de un varón con PM en el gen FMR1 serán portadoras. El tamaño de esta PM no será exactamente el mismo que el del progenitor, pudiendo aumentar o disminuir ligeramente su tamaño. No obstante, un varón portador no transmite nunca la mutación completa (MC) del SXF. De hecho, incluso en los casos anecdóticos de varones con MC que han tenido descendencia, sus hijas heredaron la expansión reducida a PM.

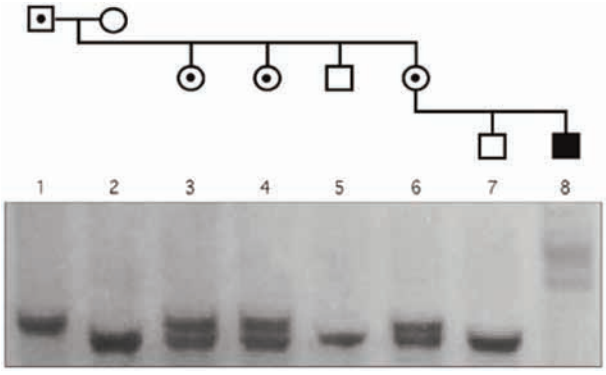


Figura 4 - Herencia del SXF. La MC causante del síndrome (línea 8) se hereda siempre de la madre, mientras que la PM puede heredarse tanto de la madre como del padre. En el ejemplo aquí representado vemos cómo un varón con PM (línea 1 y señalada en el árbol genealógico mediante un punto) la transmitió a sus hijas, pero no a su hijo, mientras que una de éstas la ha transmitido como MC a uno de sus dos hijos.

En el caso de la mujer, que posee dos cromosomas X, transmite uno u otro con igual probabilidad. Por eso, las mujeres con PM pueden transmitir la expansión, o no, con un riesgo del 50% tanto a sus hijos como a sus hijas. Otra característica propia de las mujeres frente a los varones transmisores es que la PM tiende a aumentar de tamaño en el paso de una generación a la siguiente, con escasas excepciones.

Cuando es la mujer quien transmite una PM, habitualmente será de mayor tamaño en la siguiente generación, donde puede superar el umbral de una MC (>200 CGGs). De hecho, en este gen, todas las expansiones en el rango de la MC siempre son de herencia materna (20,38).

El riesgo de transmitir el SXF depende de la posibilidadde transmitir la expansión como PM o como MC, y esta posibilidad se correlaciona directamente con eltamaño de la propia PM. En la Tabla I se muestran las probabilidades de que una PM se expanda a MC en la siguiente generación, basándose en estadísticas de una larga serie de familias. Cuanto más grande es la PM, ésta es más inestable y en consecuencia, mayor es la probabilidad de transformarse en MC. Clínicamente hay que considerar que el riesgo de padecer SXF depende del sexo y no exclusivamente de haber heredado la MC.

	Nº de hijos con mutación completa/Nº de hijos con expansión			
Tamaño de la premutación materna	**Fu y cols (1991)[19]**	**Snow y cols (1993)[54]**	**Nolin y cols (1996)[44]**	**Riesgo de transmisión a la descendencia (Total)**
50-59	0/7	0/3	3/12	13,4 %
60-69	1/6	2/7	4/21	20,6 %
70-79	10/14	5/18	44/70	57,8 %
80-89	14/17	19/24	45/66	72,9 %
90-99	12/12	10/10	61/66	94,3 %
100-109	7/7	4/4	70/70	100 %
110-119		8/8	38/39	97,8 %
120-129		2/2	22/22	100 %
130-199			26/27	96,3 %
Total	44/63	50/76	313/393	76,5 %

Tabla 1 - Frecuencia Observada con las PMs de origen materno se expanden a MC. La probabilidad de expansión depende básicamente del propio tamaño de la PM en la madre

Los varones, que carecen de una segunda copia del gen FMR1, estarían afectados, mientras en el caso de las mujeres la situación es mucho más variable. Se estima que cerca de la mitad de las mujeres con MC no presentan manifestaciones clínicas de SXF, mientras que un número equivalente puede mostrar un cierto grado de afectación intelectual, que oscila desde los casos límite (con un CI en torno a 70) hasta un déficit intelectual moderado, totalmente equivalente al que presentan los varones, siendo más frecuente
un grado de afectación leve.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aspecto físico (fenotipo físico) y manifestaciones clínicas en varones

Los hallazgos clínicos de los varones con SXF dan lugar, en conjunto, a un aspecto físico externo (fenotipo) característico, que suele ser reconocible por el profesional médico familiarizado con este cuadro (Tabla II). El fenotipo típico del SXF incluye cuatro rasgos principales, que suelen estar presentes en la mayoría de los varones afectados:

- Cara alargada con frente amplia y mentón prominente.
- Orejas grandes y despegadas.
- Hiperlaxitud articular (con movilidad aumentada).
- Testículos grandes (macroorquidismo), tras la pubertad.

Fenotipo físico	Cara alargada Mentón y orejas prominentes. Macrocefalia. Macroorquidismo
Alteraciones ORL	Otitis media
Alteraciones oftalmológicas	Estrabismo Trastornos de refracción.
Alteraciones osteoarticulares	Hiperextensibilidad articular Pies planos, valgos
Alteraciones cardiacas	Dilatación aórtica Prolapso de la válvula mitral
Alteraciones endocrinas	Aceleración de peso y talla Macroorquidia Obesidad Pubertad precoz

Tabla 2 - Manifestaciones clínicas del Síndorme X Frágil, atendidos a los diferentes sistemas orgánicos afectados

En el SXF es importante tener en cuenta la edad del paciente, ya que algunos hallazgos pueden estar pre- sentes o no según se trate de niños o adultos (Figura 5); por ejemplo, la laxitud de las articulaciones disminuye con la edad, o el tamaño de los testículos suele ser normal hasta que llega la pubertad (no obstante hay un 10-15% de niños que presentan macroorquidia antes de la pubertad). Otros hallazgos físicos frecuentes son: cabeza grande (macrocefalia), anomalías en la boca, con paladar elevado y dientes apiñados en los maxilares, que suelen producir una mala oclusión de las arcadas dentarias. En las extremidades los hallazgos más habituales son los pies planos, por disminución en la curvatura de la bóveda plantar, manos con dedos algo ensanchados en su extremo distal, pulpejo de las yemas de los dedos salientes, rodillas que incursadas hacia atrás (genu recurvatum) (36).

Las anomalías del tejido conectivo son prácticamente constantes en pacientes con SXF, destacando la presencia de hiperlaxitud articular, más marcada en las pequeñas que en las grandes articulaciones.

Figura 5 - Características fisicas del SFX en varones

Debido a esto, puede haber afectación de válvulas cardiacas, especialmente la mitral, pudiendo producir un prolapso, que a la auscultación se detectará como un soplo cardiaco, pero que en la mayoría de los pacientes no tiene repercusión clínica relevante.

En el SXF son habituales las alteraciones oculares, destacando, por su frecuencia, el estrabismo (por hipotonía de la musculatura ocular), presente en un 35-50% de los casos.

Asimismo, los niños con SXF padecen frecuentes otitis de repetición, ante lo cual adquiere importancia el seguimiento en un Servicio de Otorrinolaringología. Algunos pacientes con SXF presentan sobrepeso u obesidad manifiesta, dando lugar en los casos más extremos al llamado fenotipo “Prader-Willi-like” (que recuerda al Síndrome Prader-Willi) (52).

En la exploración neurológica suele estar presente una hipotonía generalizada de leve a moderada, que se traduce en disfunciones motoras menores. Alrededor de un 15% de pacientes con SXF presenta epilepsia, habiéndose descrito un pa-nuevo cuadro clínico relacionado con el SXF, en el que aparece temblor intencional y ataxia en varones de 50-60 años que son portadores de PM. La incidencia de este cuadro, denominado Síndrome de temblor-ataxia asociado al SXF (FXTAS; del Inglés Fragile X temblor ataxia sydrome), en varones, se sitúa en torno al 20%. En este tipo de pacientes está indicado el estudio del gen FMR1, especialmente si presentan parkinsonismo, disfunciones del sistema nervioso autónomo o disminución del rendimiento intelectual (30).

Aspecto físico (fenotipo) y manifestaciones clínicas en mujeres

Aunque el SXF es un cuadro genético con patrón hereditario aparentemente "ligado al sexo", ya desde las primeras publicaciones era evidente que había mujeres afectadas, coincidiendo con la herencia dominante ligada al sexo. Las manifestaciones clínicas de SXF en mujeres con mutación completa (MC), en general, son más leves y variables que en los varones, probablemente en relación con la inactivación al azar de uno de los dos cromosomas X (36).

El patrón electroencefalográfico análogo de la epilepsia parcial con paroxismos rolándicos, la cual es dependiente de la edad y el sexo30. No obstante, la epilepsiaasociada al SXF suele tener una evolución favorable y las crisis convulsivas habitualmente desaparecen antes de cumplir los 20 años.

Utilizando técnicas de neuroimagen se ha observado la presencia de anomalías en la morfología del cerebro de varones con SXF. Las más frecuentes son la dilatación de los ventrículos cerebrales (ventriculomegalia) y las anomalías en el tamaño de algunas estructuras cerebrales, como el hipocampo o el núcleo caudado, que están aumentados de tamaño; por el contrario el giro temporal superior y el vermis cerebeloso muestran un tamaño reducido respecto al normal (Figura 6). En algunos estudios estas anomalías se han relacionado con una disminución en el rendimiento intelectual de los niños, y con el estado de mutilación del gen FMR1 (32).

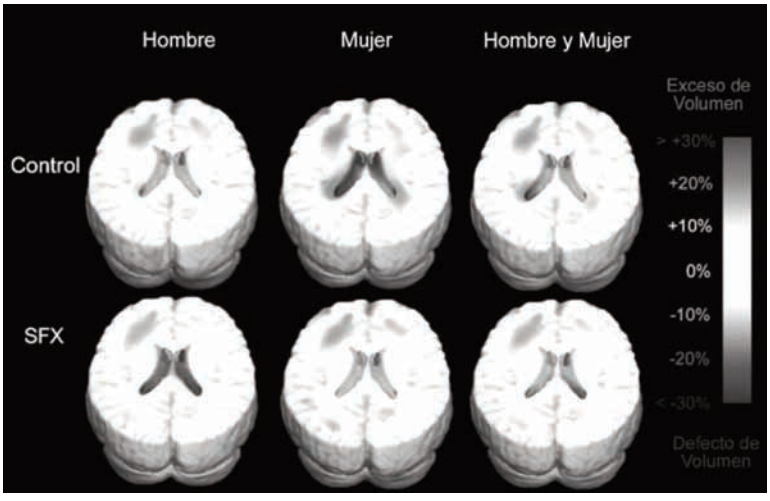


Figura 6 - Mapas obtenidos con técnicas de morfometría cerebral, donde se indica variaciones de extensión/déficit de volumen tisular. Las medias de los mapas de Jaconianos (indican volúmenes de tejido relativos) para el control, hombres con SFX, mujeres con SFX y ambos géneros reunidos (Control N=33 [16 hombres y 17 mujeres]; grupo SFX N=36 (18 hombres y 18 mujeres). La media de extensión/déficit de tejido en pacientes con SFX se muesta como un porcentaje del volumen de la región correspondiente en el control. Adaptado de Lee y cols (2007) (35).

Como regla general, el aspecto físico de las mujeres con MC es menos llamativo morfológicamente que el de los varones con el mismo tipo de mutación, no obstante, hay casos de mujeres que expresan el fenotipo clásico del síndrome (Figuras 7 y 8). Curiosamente, y al contrario que en los varones, se ha observado que las niñas con SXF tienen una talla media menor de la normal. Las mujeres con PM, que son la gran mayoría de las madres de niños y/o niñas afectados, suelen tener un aspecto físico normal. A pesar de ello, en estas mujeres son relativamente frecuentes los problemas ginecológicos, entre los que destaca por su frecuencia el llamado fallo ovárico prematuro (FOP), presente en estas mujeres con una frecuencia 4 a 5 veces superior respecto a la población general. Actualmente, debido a esta asociación, se recomienda incluir el estudio molecular del gen FMR1 en los protocolos de estudio del FOP. A la luz de los datos disponibles hoy día, más del 20% de las mujeres con PM presentan clínica de FOP, lo que representa un porcentaje elevado si lo comparamos con el 1% de la población general (27,42).

Características de conducta y lenguaje

Al igual que las personas afectadas por el SXF pueden presentar características físicas similares, también existe una similitud en cuanto a afectación cognitiva y alteraciones de la conducta y del lenguaje; esto constituye el fenotipo conductual. El término "conductual", fue utilizado por primera vez en 1972 por Nyhan, y desde ese momento son numerosos los estudios de diferentes patologías genéticas que incluyen esta valoración (45).

En el caso del SXF, dada su elevada frecuencia, los estudios se han realizado con muestras amplias ofreciendo resultados muy relevantes. Especialmente antes de la pubertad, el fenotipo conductual predomina sobre el fenotipo físico, lo cual puede facilitar el diagnóstico, así como mejorar la intervención terapéutica de forma precoz. Tanto el fenotipo físico como conductual, en edades tempranas resultan más evidentes en varones, facilitando el diagnóstico, cuando no existen antecedentes familiares. Por otro lado, existen actualmente líneas de investigación que permiten afirmar que algunas personas portadoras de la PM, tanto varones como mujeres, van a padecer algún tipo de afectación clínica relacionada con este trastorno.

Figura 7 y 8 - Características físicas del SXF en mujeres

A continuación se exponen algunas de las características cognitivas y conductuales que suelen darse asociadas al SXF; es importante recordar que el hecho de padecer este síndrome puede predisponer a ciertos comportamientos y ser causa de vulnerabilidad a determinados trastornos, no obstante se debe tener en consideración la situación social, familiar, personal e incluso genética (si tenemos en cuenta el resto degenes).

Características cognitivo-conductuales

En el SXF, el fenotipo cognitivo-conductual está presente desde la primera infancia y permite sospechar la existencia del síndrome. Entre las manifestaciones más habituales de este fenotipo, cabe destacar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), presente en la mayoría de los niños y en el 30% de las niñas (55).

Estos niños, suelen presentar una sensibilidad aumentada a estímulos sensoriales, evitación de la mirada, rechazo al contacto físico y son frecuentes las "rabietas" en contextos de exceso de estimulación. Así mismo, estos niños son especialmente predispuestos a manifestar angustia ante situaciones novedosas. El lenguaje, de adquisición cronológicamente retrasada, se caracteriza por ser repetitivo, esteriotipado y presentar dificultades pragmáticas (55,62). Además, los niños son extremadamente tímidos y, ante situaciones de ansiedad, tienden a mostrar frecuentes estereotipias, como el aleteo y morderse la mano. La conducta suele ser obsesiva, y a pesar de ello, muestran una buena capacidad de imitación, de comprensión del lenguaje y memoria visual. Inclusive, son capaces de adquirir nuevos aprendizajes si el material didáctico se presenta con un soporte visual y de una forma estructurada.

El fenotipo cognitivo se enmarca en un retraso mental de grado medio. El cociente intelectual de los individuos con SXF se relaciona con la disminución de producción de la FMRP, proteína codificada por el gen FMR1, responsable del SXF (65).

Un alto porcentaje de afectados o portadores presentan rasgos autistas; sin embargo, el hecho de presentar estos rasgos autistas no significa que lo sean, ya que en muchas ocasiones no sólo no muestran los déficit sociales típicos del autismo sino que tienen interés en relacionarse. Incluso son muy sensibles a las reacciones emocionales de los demás. En ocasiones, la extremada ansiedad social y la timidez interfieren en sus relaciones sociales (1).

Autismo y SXF

Entre un 2 a un 6% de los niños autistas presentan la mutación genética del síndrome. De hecho la mayoría de niños con SXF presenta conductas que también se dan en niños autistas. Aunque únicamente entre un 20 y un 30% cumplen los criterios cínicos diagnósticos de trastorno autista, existen elementos diferenciales que pueden facilitar su diagnóstico (21):

- Aunque los varones con el SXF se muestran tímidos y angustiados ante situaciones de interacción social, éstas no les son indiferentes, ni tampoco las rechazan, sino que incluso a veces las provocan.
- Por otro lado, los varones con el SXF tienen una mirada comunicativa, aunque eviten el contacto ocular, y esta evitación es selectiva, siendo menos frecuente ante personas conocidas (familiares, etc) que de desconocidos.

TDAH y SXF

Los niños con SXF suelen ser niños inquietos, con una baja capacidad para mantener la atención. El inicio de la hiperactividad puede observarse a partir de los 2 años de edad15 y tiende a mejorar después de la pubertad (55).

La hiperactividad y la falta de atención pueden ser los síntomas más relevantes en niños con SXF de funcionamiento elevado, con inteligencia normal. En distintos estudios se ha comprobado que cerca del 70% de niños prepuberales con SXF tenía una puntuación clínicamente significativa en hiperactividad, mientras que el 100% puntuaba alto en falta de atención (5,17,56).

Los pacientes que presentan la premutación con síntomas atribuibles a un déficit parcial de FMRP también es posible que presenten hiperactividad (10,26,55). Así, podemos considerar que el TDAH es el problema conductual y cognitivo más frecuente y, en general, más relevante en los niños con SXF. En las niñas también es posible hallar los síntomas del TDAH, aunque con menor frecuencia. Se ha estimado que alrededor del 35% de las niñas con SXF presentan este problema (26,55).

Desde la perspectiva fisiopatológica, el TDAH debe atribuirse a las alteraciones que se han hallado en el cerebelo y en los circuitos frontoestriatales. Los pacientes con SXF no son capaces de modular la activación del córtex prefrontal y parietal en respuesta a una demanda de memoria de trabajo.

Fallo Ovárico Prematuro (FOP) y SXF

El FOP es el cuadro clínico caracterizado por el cese de las menstruaciones (amenorrea), debido a una deficiencia de hormonas sexuales, la cual, de forma característica, se acompaña de un aumento en los niveles de gonadotropinas en suero (fundamentalmente FSH), antes de los 40 años (27,28).

En las mujeres portadoras permutadas, el FOP es enormemente intrigante, ya que en los estudios realizados se observa que no todas las mujeres con la PM presentan FOP, sino sólo un porcentaje que oscila entre el 16 al 30% de los casos. Es de destacar que las mujeres con la mutación completa no presentan nunca FOP, siendo su funcionamiento ovárico completamente normal (61).

La explicación científica de estos fenómenos no se ha obtenido todavía. Sea como fuere, para las mujeres con PM saber si van a presentar FOP o no es extremadamente útil y necesario, para planificar su vida reproductiva, para recibir el consejo genético adecuado y para evitar, en la medida de lo posible, embarazos no deseados sin prevención eficaz.

SXF y epilepsia

La asociación entre epilepsia y el SXF se conoce desde las primeras descripciones de pacientes afectados. Su prevalencia oscila entre el 10% y el 40%, según el tipo de diseño del estudio realizado y el número de individuos estudiados, con una cifra media de alrededor del 20% (29).

El inicio de las crisis convulsivas se produce generalmente después de los 2 años de vida y es raro después de cumplir los 9 años. Las crisis epilépticas mas habituales de los niños con SXF son las de tipo parciales simples o complejas, aunque también se han descrito otros tipos como crisis tónico-clónicas generalizadas, episodios de mirada fija, ausencias o crisis del lóbulo temporal, entre otras.

En algunos casos, la evolución es benigna y las crisis se han comparado con las que aparecen en la llamada epilepsia infantil benigna con puntas centrotemporales (BCECTS), sugiriendo que estas formas podrían estar relacionadas con un proceso madurativo dependiente de la edad. Inicialmente estas similitudes hicieron pensar que el locus genético de la BCECTS y el del SXF podría ser el mismo, aunque estudios de ligamiento realizados posteriormente no encontraron asociación entre ambos (29,43).

El patrón electroencefalográfico (EEG) más frecuen- temente encontrado en pacientes con SXF es análogo al de la epilepsia rolándica, que incluye descargas de ondas agudas en las regiones centrotemporales del cerebro, que son activadas durante el sueño (43).

Existen pacientes con SXF que solamente presentan anomalías del patrón EEG sin convulsiones clínicamente aparentes. Otros patrones EEG encontrados en el SXF son compatibles con ritmo theta, ondas agudas difusas o multifocales o, más a menudo, una actividad de fondo difusa. La incidencia de fenómenos epilépticos es menor en mujeres con SXF, las cuales tienden a presentar patrones inespecíficos.

Síndrome de temblor-ataxia asociado al SXF (FXTAS)

En general, los portadores de la expansión de la premutación del gen X Frágil no presentan la mayoría de los problemas asociados a la mutación completa. Sin embargo, algunos de los portadores de más edad son afectados por una enfermedad neurológica, identificada en 2002, que incluye (30):

- Aparición de graves temblores progresivos.
- Dificultades de la marcha.
- Problemas de equilibrio.

Aunque este problema neurológico se produce por un mecanismo completamente diferente al del SXF y afecta a diferentes individuos, está causado por el mismo gen. Actualmente no hay curación para el FXTAS, pero su diagnóstico correcto puede ayudar a los profesionales implicados en el seguimiento de estos pacientes a proporcionar tratamiento farmacológico paliativo y otras terapias adecuadas.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS DEL SXF

Desde la década de 1970 hasta que se describió el defecto molecular en 1991, el único medio diagnóstico del SXF consistía en efectuar un cariotipo en medio de cultivo pobre en ácido fólico (23). Sin embargo este método sólo pone de manifiesto la afectación en el caso de mutaciones completas, mientras que los portadores no son detectados por esta técnica (25), y recordemos que una premutación puede transmitir la mutación completa a su descendencia. Las técnicas actuales de genética molecular, determinando el número de repeticiones de la tripleta CGG, mediante estudio del ADN, ofrecen un diagnostico de gran seguridad.

Las tecnicas utilizadas actualmente son (47):

- Estudios de hibridación tipo Southern (Figura 9)
- Análisis con PCR (del inglés polymerase chain reaction).

Los expertos aconsejan la utilización conjunta de ambas técnicas.

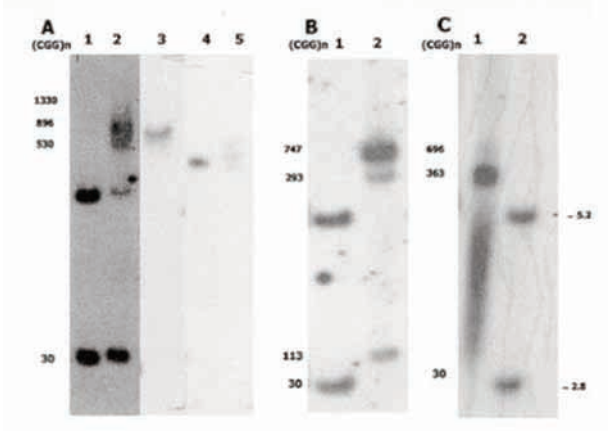


Figura 9 - . Autorradiografía de Southern blot e hibridación con la sonda StB 12,3 marcada con 32P [dCTP]. 1A) Carril 1: Mujer normal. Carriles 2, 3 y 4: Probando hombre con mutación completa. 1B) Carril 1: Mujer normal. Carril 2: Probando con mutación completa y premutación (mosaico). 1C) Carril 1: Probando con mutación completa y metilación parcial. Carril 2: Mujer normal

En 1995 se publicó la técnica para determinar la expresión de la proteína FMR, a partir de análisis inmunohistoquímicos en sangre (64). Desde ese momento quedaron abiertas nuevas vías de diagnoóstico, valorando la expresión de la FMR no solo en sangre, sino en otros tejidos, potenciando un mejor conocimiento de la fisiopatología del síndrome.

La alternativa de una biopsia en vellosidades coriónicas puede confirmar o excluir el diagnóstico a partir de la semana 12,5 de gestación. Este diagnóstico prenatal genético puede efectuarse también en liquido amniótico, determinando tanto la expansión anómala del triplete CGG en el gen FRM1, como la hipermetilación de su islote CpG (9,60).

Estas técnicas diagnosticas ofrecen la posibilidad de ser aplicadas a nivel en bulbo piloso, potenciando la calidad diagnóstica (49).

A las posibilidades diagnósticas apuntadas hasta el momento se añade en la actualidad la posibilidad de efectuar el diagnóstico preconcepcional o preimplantacional; la técnica se basa en el estudio genético de embriones fecundados in vitro y la elección y transferencia al útero de aquellos que no estén afectados por la mutación ni la premutación (37,41).

El diagnóstico solo puede ofrecerse de modo seguro mediante técnicas de genética molecular. Este concepto es muy importante. No es correcto el seguir utilizando la citogenética con medio de cultivo pobre en ácido fólico, ni desde luego es de ninguna utilidad para el diagnóstico del síndrome el cariotipo convencional.

En la tarea de diagnosticar a todas las personas afectadas por la enfermedad con el fin de efectuar el pertinente consejo genético y romper la cadena de transmisión, la ética nos obliga a revisar todos los casos en que exista una duda razonable de padecimiento de la enfermedad e indicar el estudio de genética molecular para excluir de modo seguro la afección.

ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL SXF

Como se ha comentado el SXF es un trastorno genético cuyas consecuencias en el desarrollo de la enfermedad están determinadas por la ausencia o disminución de la proteína codificada por el gen FMR1 (FMRP). La intervención sobre el defecto genético o sobre las consecuencias inmediatas derivadas de la falta de actividad del gen FMR1 podría, teóricamente, mejorar o revertir algunas de las manifestaciones del síndrome. Sin embargo, en el momento actual, no es viable ninguna intervención terapéutica sobre los mecanismos genéticos. Por tanto el abordaje terapéutico del SXF se sustenta en el tratamiento sintomático de las distintas manifestaciones clínicas, incluyendo, además de las herramientas farmacológicas, estrategias de educación especial, logopedia, terapia ocupacional y terapia física (rehabilitación) (8,50).

En general, el tratamiento de las manifestaciones conductuales y cognitivas de las enfermedades mentales durante la edad pediátrica ha experimentado un importante desarrollo en la última década (Tabla III). Hasta una fecha muy reciente predominaba en todos los países la política de no autorizar en niños un fármaco que no se hubiera experimentado ampliamente en adultos. No obstante, no está claro el hecho de extrapolar a la población infantil los resultados de los ensayos clínicos practicados en adultos (18,53). Así, por ejemplo, el riesgo que presenta el cloranfenicol de desarrollar una anemia aplásica es mucho mayor en niños que en adultos; algo similar sucede con el ácido acetilsalicílico en niños pequeños, estando aumentada la susceptibilidad de desarrollar un síndrome de Reye. El valproato, relativamente bien tolerado en adultos, puede también desencadenar una hepatopatía grave en niños de corta edad.

El uso de psicofármacos en el SXF constituye un complemento a las intervenciones psicológicas y pedagógicas realizadas en el paciente. La introducción debe de ser lenta, permitiendo ajustar la dosis de la forma mas precisa posible, intentando minimizar los efectos secundarios, dado que cada paciente responde de forma distinta (4). Uno de los grandes inconvenientes que se presenta durante la utilización de psicofármacos en el SXF, radica en objetivar los efectos beneficiosos tras instaurar el tratamiento. En la mayoría de los casos, la mejoría sintomática se basa casi exclusivamente en la valoración de padres y educadores.

MANIFESTACIONES CONDUCTUALES	
Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)	**Problemas obsesivos**
Metilfenidato	Fluoxetina
Mezcla de sales de anfetaminas	Fluvoxamina
Clonidina	Paroxetina
Risperidona	Sertralina
Atomoxetina	Risperidona
Ansiedad y depresión	**Agresividad**
Fluoxetina	Clonidina
Fluvoxamina	Risperidona
Paroxetina	Fluvoxamina
Sertralina	Olanzapina
Manifestaciones psicóticas	**Mutismo selectivo**
Risperidona	Fluoxetina
Olanzapina	
Inestabilidad emocional	Problemas para dormir
Valproato	Melatonina
Carbamazepina	Clonidina
Gabapentina	
Tiagabina	
Litio	
MANIFESTACIONES CLÍNICAS - NEUROLÓGICAS	
Crisis convulsivas	**Tics/estereotipias**
Carbamazepina	Clonidina
Valproato	Pimozide
Lamotrigina	Risperidona
Gabaopentina	
Topiramato	
Tiagabina	

Tabla III - Medicación útil para las manifestaciones clínicas y conductuales del SXF (4,24)

Con la finalidad de precisar la respuesta al tratamiento, se han diseñado escalas, como la de Conners ó Barkley, y cuestionarios como el de Achenbach; este último ofrece una valoración de aspectos específicos y de la totalidad de la problemática psicopatológica (13,51). Durante el tratamiento con estos fármacos, se impo-natural de la enfermedad e ir actualizando la pauta terapéutica.

En los intervalos libres de medicación, la administración de un placebo puede contribuir a que la valoración sea más precisa. Resulta aconsejable facilitar a la familia un formulario, que permita valorar los posibles efectos secundarios durante el tratamiento.

Tratamiento de la epilepsia en pacientes con SXF

Las crisis epilépticas se presentan en el 14% de los pacientes afectados por el SXF, siendo la edad media de inicio a los 5 años siendo habitual las remisiones antes de los 20 años. Generalmente se trata cuadros epilépticos benignos de fácil control. En casos excepcionales, en los que coinciden las mutaciones FMR1 Y FMR2, el cuadro clínico puede ser grave y de muy difícil control (29).

Está indicado instaurar tratamiento cuando se haya presentado más de una crisis, ó cuando existan alteraciones paroxísticas típicas en el EEG. Si se repiten crisis breves, coincidiendo con fiebre elevada, en menores de 6 años, puede mantenerse una actitud expectante.

En el caso de no indicar tratamiento profiláctico, es aconsejable la administración en régimen domiciliario de diacepam por vía rectal, en dosis de 0,3 mg / kg , siendo la dosis máxima de 10 mg2.

Los fármacos más utilizados en la prevención de crisis epilépticas en el pacientes con SXF son:

- Carbamazepina
- Valproato
- Lamotrigina
- Gabapentina
- Tiagabina
- Topiramato.

La carbamazepina se administra en dosis de 15-40 mg/Kg/día, en dos tomas. El efecto secundario más frecuente de cierta importancia es el exantema tardío, que suele presentarse a las dos ó cuatro semanas. Ocasionalmente puede aparecer una reacción grave del tipo eritema multiforme de Stevens-Jhonson. En un 20% de los casos se presentan neutropenias benignas, siendo el cuadro mas temido la aparición de agranulocitósis, dada su gravedad. Este fármaco también presenta efectos beneficiosos en la hiperactividad, la autoagresión y las "rabietas".

El valproato constituye la alternativa a la carbamazepina, presentando una eficacia similar sobre las crisis parciales, siendo también eficaz vez que actúa sobre las generalizadas. La dosis diaria es de 20-40 mg/kg, administrada en dos tomas. La presentación en forma Crono se administra en dosis única. Los efectos secundarios más frecuentes en la terapia con este fármaco son aumento de apetito y peso, caída de cabello, temblores y trombopenia. Las reacciones adversas más temidas son el fracaso hepático agudo y la pancreatitis.

En las crisis parciales son más específicos la gabapentina aunque la lamotrigina y el topiramato cubren tanto las crisis parciales como las generalizadas. A pesar de todo, en el momento actual, se sigue buscando el antiepiléptico ideal, para el SXF.

Trastornos de conducta y trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

El simple hecho de que un niño con SXF tenga signos de TDAH no debe ser motivo suficiente para recomendar un tratamiento, sino que resulta preciso valorar en qué medida la hiperactividad o la falta de atención interfieren sobre la adaptación social y los aprendizajes para indicar tratamiento.

Las opciones terapéuticas son:

- Estimulantes del sistema nervioso central
- Clonidina
- Ácido fólico
- Antipsicóticos

Psicoestimulantes

Los psicoestimulanes son los fármacos más utilizados para tratar el TDAH, tanto en el contexto de SXF como el que se presenta no ligado a ninguna enfermedad ó síndrome.

El único disponible actualmente en nuestro medio es el metilfenidato, en distintas presentaciones y preparados galénicos, el cual ha demostrado su eficacia con una tasa de respuesta favorable del 60-90%. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas de 2,5 mg, e ir aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis óptima, según la respuesta terapeutica, siendo la dosis máxima recomendable de 60 mg/día. La tabla IV resume los efectos terapeuticos que deben controlarse para obtener la dosis óptima (24).

Síntomas que mejoran
Hiperactividad
Baja capacidad de atención
Problemas de memoria a corto plazo
Problemas de procesamiento de la información
Bajo estado de alerta
Impulsividad y falta de autocontrol
Actividades irrelevantes
Conductas disruptivas
Desobediencia
Agresividad
Dificultad para las relaciones sociales
Trabajo escolar deficiente (caligrafía, presentación del trabajo)
Autoestima
Síntomas que no mejoran
Capacidad lectora
Capacidades sociales

Tabla IV - . Síntomas sobre los que pueden incidir los psicoestimulantes(4,24)

Los efectos secundarios más comunes son: pérdida de apetito, efecto rebote, insomnio, tics, excitación, dolor abdominal y cefaleas. No es necesario realizar periodos de descanso. En la práctica el principal problema del metilfenidato es la corta vida media del medicamento.

Intentando obviar este inconveniente, recientemente se han incorporado al arsenal terapétutico formas de liberación modificada, que prolongan la acción farmacológica y permiten adecuar la pauta posológica a las necesidades del niño.

Dentro de estas novedades farmacoterapéuticas, cabe destacar la una formulación de liberación prolongada recientemente comercializada en España. La novedad que introduce esta especialidad se basa en su formulación galénica a base de cápsulas con pellets que permite una liberación inmediata del 50 % de la dosis, mientras que la otra mitad de la dosis se libera de forma retardada permitiendo un efecto mantenido durante 8 horas (12,16), por lo que se evitan la dosis de mediodia y la necesidad de control del fármaco en el colegio (3,7).

Los efectos secundarios más comunes son: pérdida de apetito, efecto rebote, insomnio, tics, excitación, dolor abdominal y cefaleas. No es necesario realizar periodos de descanso. En la práctica el principal problema del metilfenidato es la corta vida media del medicamento. Intentando obviar este inconveniente, recientemente se han incorporado al arsenal terapétutico formas de liberación modificada, que prolongan la acción farmacológica y permiten adecuar la pauta posológica a las necesidades del niño.

Dentro de estas novedades farmacoterapéuticas, cabe destacar la una formulación de liberación prolongada recientemente comercializada en España. La novedad que introduce esta especialidad se basa en su formulación galénica a base de cápsulas con pellets que permite una liberación inmediata del 50 % de la dosis, mientras que la otra mitad de la dosis se libera de forma retardada permitiendo un efecto mantenido durante 8 horas (12,16), por lo que se evitan la dosis de mediodia y la necesidad de control del fármaco en el colegio (3,7).

Agonistas á-2: clonidina

La clonidina es un fármaco antihipertensivo, que inhibe la actividad de la noradrenalina en las neuronas presinápticas, aunque también se utiliza como terapia de de segunda línea en el TDAH. En un meta-análisis basado en 11 estudios sobre el efecto de la clonidina para los síntomas del TDAH se concluyó que la clonidina tenía un efecto moderado, inferior al de los estimulantes14.

Su efecto es más patente para los síntomas relacionados con la hiperactividad, que con el déficit de atención48.

Como principales inconvenientes cabe destacar que la clonidina no es plenamente efectiva hasta transcurridas dos ó tres semanas, tras haber alcanzado la dosis óptima, lo cual puede ser percibido en ocasiones, como una falta de respuesta al tratamiento. Puede resultar muy útil, en ciertas circunstancias, en combinación con el metilfenidato, dado que minimiza el estado de irritabilidad que aparece, al disminuir las concentraciones plasmáticas de metilfenidato15,48.

Los efectos secundarios más habituales de éste fármaco son somnolencia, mareo, sedación, debilidad, trastornos del sueño, depresión, arritmia cardíaca, irritabilidad e hipotensión ortostática.

Ácido fólico

El ácido fólico es el primer fármaco sobre el cual se comunicaron efectos positivos en el tratamiento del SXF4,62. El efecto del ácido fólico en el sistema nervioso central no tiene relación con su efecto citogenético, sino que actúa en la síntesis de neurotransmisores, pudiendo incrementar la síntesis de dopamina. Debido a su buena tolerancia, es el único psicofármaco que puede recomendarse durante el primer año de vida. La dosis recomendada es de 1 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg/día. El efecto secundario mas común es la diarrea, habiéndose observado en alguna ocasión aumento de irritabilidad e hiperactividad.

Por otro lado, puede aumentar la frecuencia de convulsiones, por lo cual debe de evitarse en pacientes epilépticos no controlados.

Antipsicóticos

El uso clásico de los antipsicóticos se dirige a la es- quizofrenia y otras psicosis. Sin embargo, también han mostrado ser útiles en otros trastornos, como los tics en el síndrome de Gilles de la Tourette y los problemas de conducta y agresividad en autistas. Obviamente, en el SXF los antipsicóticos atípicos también desempeñan un papel importante (4,62).

Los antipsicoticos atípicos se caracterizan por un riesgo mucho menor de efectos extrapiramidales y discinesia tardía, por lo que han desbancado neurolépticos clásicos en la práctica clinica. Estos fármacos actúan bloqueando los receptores D2 de la dopamina y 5-HT2 de la serotonina.

En los pacientes afectados de SXF, los antipsicóticos producen una mejoría sintomática respecto a la ansiedad, conducta desorganizada, agresividad, estereotípias y síntomas obsesivos. Como efectos indeseables destacan la galactorrea y la ginecomastia, pudiendo presentarse, de forma ocasional, incontinencia urinaria ó disfunción hepática.

Atomoxetina

Es un fármaco, de aparición reciente, diseñado para el tratamiento del TDAH. Su mecanismo de acción consiste en una inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina. Aunque no se dispone de estudios en el SXF, es una opción válida para el tratamiento del déficit de atención en general (11,33). La atomoxetina es un fármaco muy interesante cuando existe un componente de ansiedad. Puesto que la ansiedad es un síntoma prácticamente constante en el SXF, debe ser tenida siempre en cuenta como una opción, sobre todo si ha fracasado el metilfenidato. La dosis diaria es 1,2 mg por kilo de peso.

Tratamiento de la ansiedad, depresión y problemas obsesivos

Los fármacos más utilizados para el tratamiento de estos síntomas son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los cuales bloquean la recaptación de dicho neurotransmisor a nivel del sistema límbico (centro emocional del cerebro).

El espectro de trastornos sobre los que actúan los ISRS se ajusta bastante a los síntomas que presentan los niños con SXF. En la edad escolar y la adolescencia son frecuentes los problemas de fobia social, ansiedad, conducta obsesivo-compulsiva, labilidad emocional y agresividad. En las niñas, la ansiedad social es más intensa y puede acompañarse de depresión (4,62).

Su administración produce una mejoría sintomática de la ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivos, labilidad emocional, agresividad y fobia social. La tolerancia es buena y pueden usarse en edades infantiles, aunque en nuestro medio el único fármaco de esta familia autorizado a partir de los doce años es la sertralina.

Este grupo de fármacos representan una opción, para tratar hombres o mujeres con premutación que presenten síntomas depresivos ó ansiedad importante.

Los efectos secundarios más comunes son el aumento de la excitabilidad, perdida de peso, náuseas y alteraciones del sueño.

Tratamiento del insomnio

La dificultad para conciliar el sueño puede relacionarse con una deficiencia de melatonina. La producción de esta hormona en la glándula pineal es estimulada por la oscuridad e inhibida por la luz, siendo la responsable de regular los ciclos de sueño y vigilia. Los niños, a partir de tres meses tienen una elevada producción de melatonina, cuyo déficit hasta este momento es suplido por la existente en la leche materna.

La melatonina se ha utilizado en niños que no dormían correctamente y estaban afectados de encefalopatías como el síndrome de Angelman, síndrome de Rett, autismo y SXF. En todos ellos, los resultados fueron satisfactorios. La actitud más recomendable es iniciar el tratamiento con la dosis mínima, e ir incrementándola de forma paulatina, hasta obtener la respuesta deseada. Si con dosis de 6 mg no se obtiene el efecto terapéutico, posiblemente no se alcance con dosis más elevadas. Debe de evitarse la utilización simultánea de vitamina B6, dado que esta anula el efecto hipnótico de la melatonina. En España no está autorizada su venta y, al no estar registrada como fármaco, no ofrece las garantías de biodisponibilidad que se exige para los medicamentos. Ello obliga a ser muy laxo en las dosis, pues según el preparado comercial, su eficacia puede variar sustancialmente a igual dosis.

Los fármacos hipnóticos comercializados en nuestro medio, tanto las benzodiazepinas como los análogos de as mismas, no están autorizados en la población infantil.

CONSEJO GENÉTICO

Definimos el consejo genético como un servicio de atención a la salud disponible para individuos, familias o parejas. El consejo genético implica el ofrecimiento de información médica sobre trastornos genéticos y sus riesgos, de manera que las personas puedan tomar sus decisiones acerca de su salud, embarazos o la atención de la salud de sus hijos.

El asesor genético familiarizado con el SXF puede ofrecer información extensa y apoyo en relación al test, patrones de herencia y opciones disponibles de planificación familiar. También puede ayudar a las familias a afrontar un diagnóstico positivo.

En el momento actual se considera que la mayoría de niños y adultos afectados nunca han recibido un diagnóstico correcto. Por todo ello, debería de practicarse el estudio del gen FMR-1, para descartar el SXF ó el FXTAS, en las siguientes situaciones:

- Personas con deficiencia mental ó autismo de causa desconocida.
- Personas con hiperactividad importante, problemas de aprendizaje y/o déficit cognitivo leve.
- Personas con cualquier característica física o de comportamiento del SXF ó del FXTAS, con independencia del sexo ó de la historia familiar.
- Cualquier persona que tenga un miembro de la familia diagnosticado de SXF, FXTAS, ó con historia familiar de retraso mental.

El asesoramiento genético en el SXF es de una gran complejidad, al ser un trastorno hereditario multigeneracional, con fenotipos variables y con las implicaciones que esto tiene para las familias. Los asesores genéticos pueden ofrecer soporte a las familias utilizando guías anticipatorias y desde el primer momento que se contactan con ellas, como puede ser en el diagnóstico del niño/a, en el consejo reproductivo, o en el consejo a individuos con FXTAS y FOP (40).

CONSIDERACIONES FINALES

El mejor conocimiento y diagnóstico del SXF implica un mejor tratamiento para el paciente, lo que contribuye a una mejora del pronóstico. Para la familia les permite acceder a una información apropiada, a una programación eficaz de su futuro reproductivo y a los grupos de soporte familiar o asociaciones de familiares.

En el momento actual no es posible la curación de estos pacientes, pero con la ayuda de medicación, atención psicológica y educación puede reducirse su problemática. Los déficits de atención y la hiperactividad que a veces aparecen en estos pacientes pueden mejorarse con tratamientos farmacológicos.

Prácticamente todos los niños con SXF necesitan un programa de educación especial, que debe implantarse lo más precozmente posible. Estos programas deben incluir necesariamente una intervención sobre el lenguaje (logopedia) y sesiones de rehabilitación para las funciones motoras fina y gruesa. La participación coordinada de la familia, del centro educativo y del equipo multidisciplinar de profesionales en el manejo y seguimiento de los pacientes es clave para el desarrollo máximo de sus (limitadas) capacidades

El objetivo final es conseguir la máxima integración del individuo en la familia y la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbeduto L, Brady N, Kover ST. Language development and fragile X syndrome: profiles, syndrome-specificity, and within-syndrome differences. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2007; 13:36-46.
2. Alanay Y, Unal F, Turanli G, et al. A multidisciplinary approach to the management of individuals with fragile X syndrome. J Intellect Disabil Res 2007; 51:151-161.
3. Anónimo. Update on drugs for hyperactivity in childhood. Drug and Therapeutics Bulletin 2007; 45:37-40.
4. Artigas-Pallares J, Brun-Gasca C. Tratamiendo medico del Sindrome X Fragil. Rev Neurol 2001; 33 (Suppl 1):S41- 50.:S41-S50.
5. Aspillaga M, Jara L, Avendano I, et al. Síndrome de X frágil: análisis clínico en 300 pacientes con retardo mental inespecífico en la población chilena]. Rev Med Chil 1998; 126:1447-1454.
6. Bagni C, Greenough WT. From mRNP trafficking to spine dysmorphogenesis: the roots of fragile X syndrome. Nat Rev Neurosci 2005; 6:376-387.
7. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. Eur Child Adolesc Psychiatry 2006; 15:476-495.
8. Berry-Kravis E, Potanos K. Psychopharmacology in fragile X syndrome--present and future. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2004; 10:42-48.
9. Brown WT, Houck GE, Jr., Jeziorowska A, et al. Rapid fragile X carrier screening and prenatal diagnosis using a nonradioactive PCR test. JAMA 1993; 270:1569-1575.
10. Brun C, Artigas-Pallares J, Ramírez A, et al. Manifestaciones clínicas de la premutación frágil X en niños. Rev Neurol 2001; 33:270.
11. Cheng JY, Chen RY, Ko JS, et al. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. Psychopharmacology (Berl) 2007; 194:197-209.
12. Coghill D. Methylphenidate modified release formulations [12]. Pharmaceutical Journal 2007; 279:155.
13. Conners CK. Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl 7):24-30.:24-30.
14. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38:1551- 1559.
15. Daviss WB, Patel NC, Robb AS, et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008; 47:189-198.
16. Dopfner M, Gerber WD, Banaschewski T, et al. Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13 (Suppl 1):I93-101.
17. Fernandez C, I, Blanco QA, Fernandez TJ, et al. Eficacia de un test clínico como preselección de niños con sospecha de síndrome X frágil. An Esp Pediatr 2001; 54:326-330.

18. Finkelstein JB. Pediatric drug trials facing some obstacles. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1720-1721.
19. Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. Cell 1991; 20:1047-1058.
20. Garber K, Smith KT, Reines D, et al. Transcription, translation and fragile X syndrome. Curr Opin Genet Dev 2006; 16:270-275.
21. Garcia-Nonell C, Rigau-Ratera E, rtigas-Pallares J. Autismo en el Sindrome X Fragil. Rev Neurol 2006; 42 (Suppl 2):S95- S98.
22. Gedeon AK, Baker E, Robinson H, et al. Fragile X syndrome without CCG amplification has an FMR1 deletion. Nat Genet 1992; 1:341-344.
23. Glover G, Bernabé MJ, Carbonell P. Diagnóstico del síndrome x frágil. Rev Neurol 2001; 33 (Suppl 1):S6-S9.
24. Gonzalez dD, Cardo E, Servera M. Metilfenidato en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad: ¿realizamos una práctica clínica adecuada? Rev Neurol 2006; 43:705-714.
25. Gringras P, Barnicoat A. Retesting for fragile X syndrome in cytogenetically normal males. Dev Med Child Neurol 1998; 40:62-64.
26. Hagerman RJ, Jackson C, Amiri K, et al. Girls with fragile X syndrome: physical and neurocognitive status and outcome. Pediatrics 1992; 89:395-400.
27. Hogstrom L, Mark J. Fragile X syndrome: relation to premature ovarian failure and infertility treatment. Acta Obstet Gynecol Scand 2007; 86:244-246.
28. Hundscheid RD, Braat DD, Kiemeney LA, et al. Increased serum FSH in female fragile X premutation carriers with either regular menstrual cycles or on oral contraceptives. Hum Reprod 2001; 16:457-462.
29. Incorpora G, Sorge G, Sorge A, et al. Epilepsy in fragile X syndrome. Brain Dev 2002; 24:766-769.
30. Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, et al. Fragile- X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. The Lancet Neurology 2007; 6:45-55.
31. Jin P, Warren ST. New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehaviors. Trends in Biochemical Sciences 2003; 28:152-158.
32. Koukoui SD, Chaudhuri A. Neuroanatomical, molecular genetic, and behavioral correlates of fragile X syndrome. Brain Research Reviews 2007; 53:27-38.
33. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, et al. Effects of longterm atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45:919-927.
34. Kremer EJ, Yu S, Pritchard M, et al. Isolation of a human DNA sequence which spans the fragile X. Am J Hum Genet 1991; 49:656-661.
35. Lee AD, Leow AD, Lu A, et al. 3D pattern of brain abnormalities in Fragile X syndrome visualized using tensor-based morphometry. Neuroimage 2007; 34:924-938.
36. Loesch DZ, Huggins RM, Hagerman RJ. Phenotypic variation and FMRP levels in fragile X. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2004; 10:31-41.
37. Malcov M, Naiman T, Yosef DB, et al. Preimplantation genetic diagnosis for fragile X syndrome using multiplex nested PCR. Reprod Biomed Online 2007; 14:515-521.
38. Mandel JL, Biancalana V. Fragile X mental retardation syndrome: from pathogenesis to diagnostic issues. Growth Horm IGF Res 2004; 14(Suppl A):S158-S165.
39. Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sexlinkage. Neurol Psychiat 1943; 6:154-157.
40. McConkie-Rosell A, Finucane B, Cronister A, et al. Genetic counseling for fragile x syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors. J Genet Couns 2005; 14:249-270.
41. Mila M, Mallolas J. Síndrome del cromosoma X frágil: menopausia precoz. Diagnóstico preimplantacional y preconcepcional. Rev Neurol 2001; 33 (Suppl 1):S20-S23.
42. Murray A, Ennis S, MacSwiney F, et al. Reproductive and menstrual history of females with fragile X expansions. Eur J Hum Genet 2000; 8:247-252.
43. Musumeci SA, Ferri R, Scuderi C, et al. Seizures and epileptiforme EEG abnormalities in FRAXE syndrome. Clin Neurophysiol 2001; 112:1954-1955.
44. Nolin SL, Lewis FA, III, Ye LL, et al. Familial transmission of the FMR1 CGG repeat. Am J Hum Genet 1996; 59:1252- 1261.
45. Nyhan WL. Behavioral phenotypes in organic genetic disease. Presidential address to the Society for Pediatric Research, May 1, 1971. Pediatr Res 1972; 6:1-9.
46. O'Donnell WT, Warren ST. A decade of molecular Studies of fragile X syndrome. Annu Rev Neurosci 2002; 25:315- 38.2002: 20:315-338.
47. Oostra BA, Willemsen R. Diagnostic tests for fragile X syndrome. Expert Rev Mol Diagn 2001; 1:226-232.
48. Palumbo DR, Sallee FR, Pelham WE, Jr., et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008; 47:180-188.
49. Ramos-Fuentes FJ. Nuevos métodos de diagnostico del síndrome X frágil: estudio de la FMRP en sangre y pelo. Rev Neurol 2001; 33 (Suppl 1):S9-S13.
50. Reiss AL, Hall SS. Fragile X syndrome: assessment and treatment implications. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2007; 16:663-675.
51. Roberts N, Vargo B, Ferguson HB. Measurement of anxiety and depression in children and adolescents. Psychiatr Clin North Am 1989; 12:837-860.
52. Schrander-Stumpel C, Gerver WJ, Meyer H, et al. Prader- Willi-like phenotype in fragile X syndrome. Clin Genet 1994; 45:175-180.
53. Sinha G. EU law mandates drug testing in children. J Natl Cancer Inst 2008; 100:84-85.
54. Snow K, Doud LK, Hagerman R, et al. Analysis of a CGG sequence at the FMR-1 locus in fragile X families and in the general population. Am J Hum Genet 1993; 53:1217-1228.
55. Sullivan K, Hatton D, Hammer J, et al. ADHD symptoms in children with FXS. Am J Med Genet A 2006; 140:2275-2288.
56. Sullivan K, Hatton DD, Hammer J, et al. Sustained attention and response inhibition in boys with fragile X syndrome: measures of continuous performance. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2007; 144:517-532.
57. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. Science 1977; 197:265-266.
58. Tassone F, Hagerman RJ, Chamberlain WD, et al. Transcription of the FMR1 gene in individuals with fragile X syndrome. Am J Med Genet 2000; 97:195-203.

59. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, et al. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. Am J Hum Genet 2000; 66:6-15.
60. Tejada MI. La prevención del síndrome X frágil mediante el diagnóstico prenatal genético: Ventajas y aspectos controvertidos. Rev Neurol 2001; 33 (Suppl 1):S14-S19.
61. Toniolo D, Rizzolio F. X chromosome and ovarian failure. Semin Reprod Med 2007; 25:264-271.
62. Tsiouris JA, Brown WT. Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. CNS Drugs 2004; 18:687-703.
63. Turner G, Webb T, Wake S, et al. Prevalence of fragile X syndrome. Am J Med Genet 1996; 64:196-197.
64. Willemsen R, Mohkamsing S, de VB, et al. Rapid antibody test for fragile X syndrome. Lancet 1995; 345:1147-1148.
65. Willemsen R, Smits A, Severijnen LA, et al. Predictive testing for cognitive functioning in female carriers of the fragile X syndrome using hair root analysis. J Med Genet 2003; 40:377-379.

Artículo Original

Valor de la hormona antimülleriana para el estudio de pacientes bajas respondedoras en tratamientos de fecundación in vitro

The role of Anti-Müllerian hormone in the study of women with poor ovarian response for in vitro fertilization treatments

Kazlauskas S.[1], Zapardiel I.[2], Herrero S.[1], Martín A.[1], Pérez E.[1], Bajo J. M.[2]

[1]Servicio de Ginecología y Obstétrica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid

[2]Servicio de Ginecología y Obstétrica del Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid

RESUMEN

Objetivos: Comparar valores de hormona Antimülleriana (AMH) con el recuento de folículos antrales, número de ovocitos obtenidos y tasa de gestación. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo analítico, en pacientes bajas respondedoras en tratamientos de fecundación in vitro, a las que se realizó estudio básico de esterilidad, que incluyó ecografía vaginal y determinación de AMH, y posterior tratamiento con técnicas de reproducción asistida. **Resultados:** Se incluyeron 166 ciclos en mujeres de 36,6 años de media. Se observó una mediana de AMH 1.20ng/ml, recuento medio de folículos en ovario derecho de 3.2 y en ovario izquierdo de 2.8, y una mediana de 6 ovocitos obtenidos. Valores de AMH menor o igual a 1.20ng/ml se asocian significativamente con menor recuento de folículos antrales (p<0.001); al igual que entre subgrupos por debajo de 1.20ng/ml, presentando muy baja respuesta en <0.70ng/ml. No se observa asociación significativa entre ovocitos obtenidos y AMH. La tasa de gestación fue aproximadamente 23%, y no se encuentra asociación estadística con AMH. **Conclusiones:** AMH se asocia significativamente con el recuento de folículos antrales, con punto de corte para baja respuesta ovárica de ≤1.20ng/ml y muy baja respuesta de <0.70ng/ml. No se asocia con ovocitos obtenidos ni tasa de gestación.

PALABRAS CLAVE

Hormona Antimülleriana (AMH). Baja respuesta ovárica. Folículos antrales.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Silvina Kazlauskas
C/ C/ San Martín de Porres, 4.
28035. Madrid. España
Correo electrónico: silkaz@hotmail.com

ABSTRACT

Objectives: to compare antimüllerian hormone (AMH) levels to the antral follicle count, number of oocyte and pregnancy rate. **Material and Methods:** retrospective study on women with poor ovarian response underwent in vitro fertilization treatment. An infertility survey carried out as well as transvaginal ultrasound and serum AMH levels, prior to assisted reproductive treatment. **Results:** 166 cycles were included. Mean age was 36,6 years, median AMH 1.20ng/ml, average antral follicle count in right ovary was 3.2 and in left ovary was 2.8, and median oocyte obtaining was 6. Serum AMH less than 1.20ng/ml was significantly associated to lower antral follicle count (p<0.001); very low response was also observed in the subgroup of AMH <0.70ng/ml. No association was observed between oocytes obtain and AMH levels. The pregnancy rate was approximately 23%, and no significant association with AMH levels was observed. **Conclusions:** AMH is significantly associated with antral follicle count. Cut-point could be established in AMH ≤ 1.20ng/ml for low ovarian response, and AMH <0.70ng/ml for very low response <0.70ng/ml. No association with oocytes obtaining and pregnancy rate was evidenced.

KEYWORDS

Antimüllerian hormone. Poor ovarian response. Antral follicle count.

INTRODUCCIÓN

Uno de los factores pronósticos más importantes en la fertilidad es la edad de la mujer, especialmente por la disminución de la reserva ovárica.

Las mujeres con **"baja reserva ovárica"** son un grupo heterogéneo de pacientes que muestran una respuesta ovárica escasa durante una hiperestimulación ovárica controlada (HCO) para técnicas de reproducción asistida (TRA), con una prevalencia muy variable, según la bibliografía de 9 a 24% (1). Su diagnóstico, es un problema clínico aún no resuelto, que se basa en:

- Número de folículos reclutados: entre 3 a 5 folículos en cada ovario.
- Número de ovocitos recuperados tras un ciclo de FIV: ≤ 5 ovocitos.
- Niveles de estradiol: entre 300-500pg/ml en el momento de HCG (2).

Para conseguir este diagnóstico, se utilizan:

1. Marcadores hormonales

1.1. **FSH basal:** punto de corte ≥ 10mUI/ml[2]. Conforme aumentan sus valores, disminuyen el E_2, los ovocitos recuperados y la probabilidad de conseguir embarazo; pero con valor predictivo reducido, según algunos autores (3).

1.2. **Estradiol basal (E_2):** punto de corte ≥ 50-70pg/ml, predice una baja reserva ovárica y un desarrollo clínico insatisfactorio.

Según la Sociedad Española de Fertilidad (SEF): la FSH y el E_2 no deben considerarse totalmente eficaces; solo tendrían valor orientativo (1).

1.3. **Inhibina B:** punto de corte ≤ 45pg/ml, predice menor número de ovocitos recuperados, tasa de cancelación de ciclo más alta y tasa de gestación más baja en ciclos de FIV. Es un signo precoz de envejecimiento ovárico, y se produce antes del aumento de FSH; sin embargo no parece ser útil en bajas respondedoras, salvo con valores muy bajos (<15pg/ml) (4).

1.4. **Hormona Antimulleriana (AMH):** es producida por las células de la granulosa de folículos primordiales, preantrales y antrales; por consiguiente, a mayor número folicular, mayor nivel de AMH (5).

La disminución de AMH representa una depleción de la reserva de folículos primordiales; representando un indicador válido de la reserva ovárica, más incluso que Inhibina B, FSH o E_2; con escasa variabilidad interciclo y alta reproducibilidad (6).

1.5. **Test funcionales:** como de Clomifeno, EFORT y método GAST.

2. Marcadores ecográficos

2.1. **Recuento de folículos antrales (RFA):** constituye una de las pruebas diagnosticas de mayor valor para valorar la reserva ovárica[7]. La reserva ovárica se clasifica, según la ESHRE, como se expone en la tabla 1.

2.2. **Volumen ovárico (VO):** promedio es 4-6ml, en mujeres con reserva ovárica normal (Figura1). Si bien, es buen parámetro de reserva folicular, su valor predictivo es inferior al RFA (7).

2.3. **Valoración del flujo estromal ovárico:** es el segundo mejor predictor ecográfico de la respuesta ovárica, después del RFA (8).

La reserva ovárica influye significativamente en la respuesta de una paciente a la HCO para un ciclo de FIV. Es importante conocer la extensa variabilidad inter-individual de la reserva ovárica en grupos de mujeres de la misma edad; ya que esto permitiría individualizar la posible respuesta que tenga ante una HCO y tratamiento de FIV, para minimizar complicaciones y riesgo de fallo en dicho tratamiento, maximizando las posibilidades de embarazo.

El propósito del presente estudio será estudiar la asociación de los valores séricos de AMH, en pacientes bajas respondedoras para HCO en FIV, con el RFA ecográfico y el número de ovocitos obtenidos mediante punción aspiración folicular. Y en segundo lugar, estudiar la asociación entre los valores séricos de AMH y la tasa de gestación en este mismo grupo de pacientes.

Reserva Ovárica	Se correlaciona con:
Baja reserva: < 5 formaciones sonoluscentes en el ovario.	- Malas respuestas - Muchas cancelaciones
Buena reserva: 5-12 formaciones sonoluscentes en el ovario.	- Buenas respuestas - Pocas hiperestimulaciones
Aproximado a Sop: > 12 formaciones sonoluscentes, que pueden estar todas en un ovario.	- Muchas hiperestimulaciones - Muchas cancelaciones por riesgo

Tabla 1- Clasificación modificada de síndrome de ovario poliquístico por la ESHRE

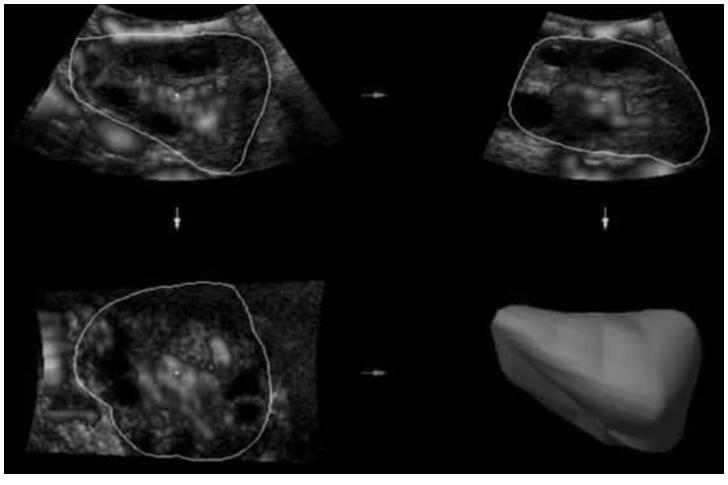


Figura 1 - Volumen ovárico reconstruido mediante ecografía 3D

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio retrospectivo analítico llevado a cabo en una clínica privada de reproducción de Madrid. Se revisaron las historias clínicas de las pacientes sometidas a FIV desde el 1 de Enero de 2002 al 31 de Mayo de 2010, con el objetivo de comparar los valores séricos de AMH con: el RFA determinados por ecografía, el número de ovocitos obtenidos y la tasa de gestación.

Tras la aprobación por el comité ético, se seleccionó al grupo de estudio según:

1. Criterios de inclusión:
   - Edad entre 18 y 45 años.
   - Ciclos menstruales regulares: > 25 y < 35 días.
   - Presencia de ambos ovarios.
   - AMH disponible en fase folicular temprana, entre los días 2 a 4 del ciclo.
   - Pacientes: ≤ 5 folículos antrales por ovario visualizados ecográficamente.
2. Criterios de exclusión:
   - Historia familiar de menopausia precoz y problemas de fertilidad, enfermedades autoinmunes, problemas hormonales y alteraciones en la morfología uterina.
   - Actualmente con algún tipo de tratamiento hormonal.
   - Pacientes con ≥ 6 folículos antrales, según ecografía.

A todas las pacientes se realizó el estudio básico de infertilidad recomendado por la SEF. Se efectuó una ecografía transvaginal, con la que se valoró reserva ovárica mediante el RFA y permitió descartar patologías asociadas a la esterilidad. Para ello se utilizó un ecógrafo Voluson730Pro (GE-Healthcare, Austria) con sonda vaginal volumétrica multifrecuencia (3-9MHz) y ángulo de insonación de 146º, frecuencia de repetición de pulsos de 600MHz, filtro de pared de 50Hz y ganancia de -4dB.

La técnica utilizada para el RFA, que se realizó de manera estandarizada (9), posibilitó catalogarlas en:

- Alta reserva ovárica: ≥ 12 folículos.
- Normo reserva ovárica: entre 6 a 12 folículos.
- Baja reserva ovárica: ≤ 5 folículos (Figura2).

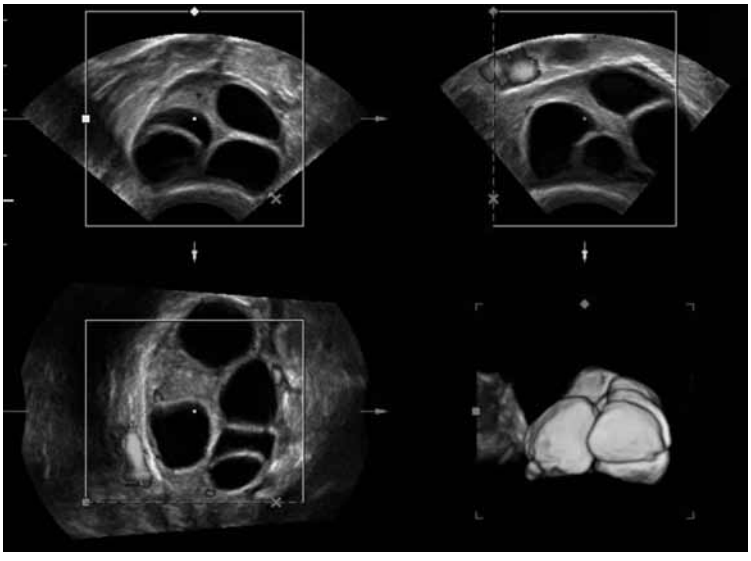


Tabla 2 - Baja reserva ovárica, según el recuento de folículos antrales

Las determinaciones hormonales se realizaron en condiciones basales, entre los días 2 a 4 del ciclo, y se valoraron la FSH, LH, E_2, prolactina, TSH, T4 y si presentaban baja reserva ovárica se midió los niveles séricos de AMH. Para la determinación de AMH, se utilizó ELISA (MIS/AMH-ELISA-Kit®, DSL-10-14400, Diagnostic System Laboratories, Inc/Beckman-Coulter), según instrucciones del fabricante.

Realizado el estudio de la esterilidad, se planteó el tipo de TRA en cada caso. La FIV constó básicamente de cuatro fases: estimulación ovárica, punción folicular, fecundación y cultivo embrionario, y por último, transferencia embrionaria. En los casos que estaban indicados, se realizó FIV-ICSI (microinyección intracitoplasmática de espermatozoides).

La gestación se diagnosticó bioquímicamente con β-hGC (embarazo bioquímico) o con la visualización de vesícula gestacional y embrión (embarazo clínico). Se realizaron semanalmente ecografías para valorar la evolución del embarazo.

Análisis estadístico

Para el estudio descriptivo de variables continuas, se usó media y desviación estándar en caso de ajustarse la distribución de datos a la normalidad. Y mediana y rango cuando no siguiesen una distribución normal o sufriesen demasiada dispersión de datos (desviación estándar >50% de la media). El ajuste a la normalidad se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El estudio descriptivo de variables cualitativas se realizó mediante proporciones e IC95%.

Para el estudio analítico de variables cuantitativas con variables cualitativas dicotómicas usamos el test de Student y con 3 categorías Análisis de la Varianza, empleando a posteriori el test post-hoc de Bonferroni para el estudio pormenorizado de las distintas categorías. Para 2 variables cualitativas se usó test de Chi cuadrado.

Los resultados de cada análisis se consideraron significativos cuando la probabilidad de que los resultados obtenidos fueran debidos al azar fuera <5%, fijando la probabilidad de error tipo I o alfa en 0.05.
Los cálculos se realizaron usando los paquetes bioestadísticos SPSS15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) y Epidat3.1 (Galicia, España).

RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo, en el que se revisaron las historias clínicas de 762 ciclos de HOC, de los cuales cumplieron los criterios de inclusión 166.

La edad se ajustó a una distribución normal (media: 36.6±3.8años) y un índice de masa corporal (IMC) de 22.4±3.1kg/m^2. La edad de las parejas, también presentó una distribución normal (37.3±4.8años).

Los valores de AMH no siguieron una distribución normal, por lo que fueron definidos mediante su mediana, que fue 1.20ng/ml (rango 0.1-9.9).

La mediana de FSH fue 8,60mUI/ml (rango 1-67mUI/ml). El E_2 presentó una mediana de 89,50mUI/ml (rango 62-279mUI/ml). La LH mostró una mediana de 5,20mUI/ml (rango 2-46mUI/ml)

El RFA según ecografía en ovario derecho fue 3.2±1.4 folículos y en ovario izquierdo 2.8±1.6 folículos (Figura 3). La suma de folículos de ambos ovarios, fue de media 5.9±2.6 folículos.

El 73.7% presentaban esterilidad primaria, el resto fueron secundarias por: causa masculina (5.9%), causa femenina (16.2%), y mixta (77.9%). Entre las causas femeninas la ovárica aislada fue más frecuente (42.2%), seguido por ovárica + edad (31.2%) y edad aislada (14.7%). En las causas masculinas la mayoría fue por astenozoospermia y teratozoospermia (78.8%).
Se observó una mediana de obtención de ovocitos de 6 (rango 1-17). En el 74.1% de ciclos se recurrió a ICSI. La tasa de cancelación fue 25.3%, y se produjo hasta la punción el 55%, en laboratorio el 43% y el 2% en transferencia. La tasa de gestación fue 22.3%. De esos 37 embarazos, 13 se diagnosticaron con βHCG (35.1%) y 24 por ecográfica (64.9%). Durante su seguimiento, se produjeron 13 abortos y un embarazo ectópico (Figura 4).

Al comprobar asociación entre RFA y medias de AMH para cada valor, no encontramos una relación exponencial ni lineal. Pero sí una diferencia estadísticamente significativas entre los grupos (p>0.001). Tabla 2.

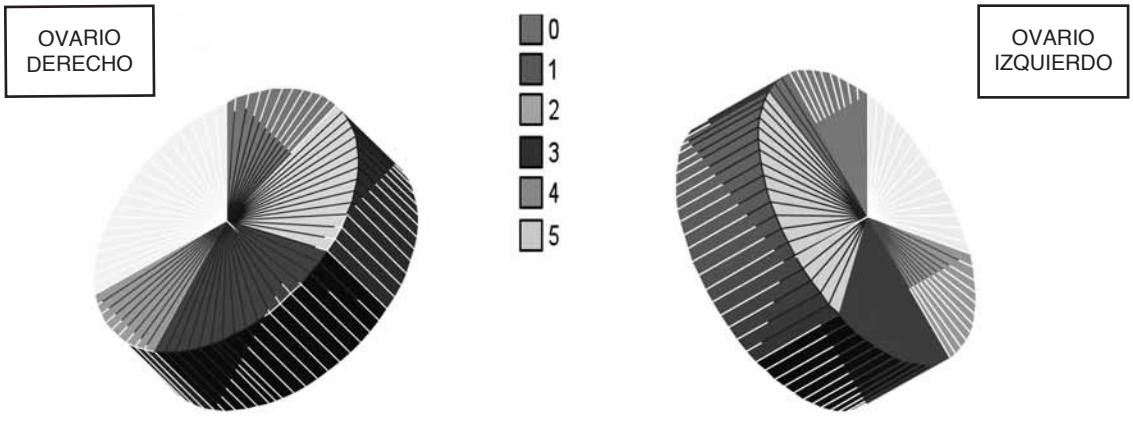


Figura 3 - Recuento de folículos antrales ováricos por ecografía

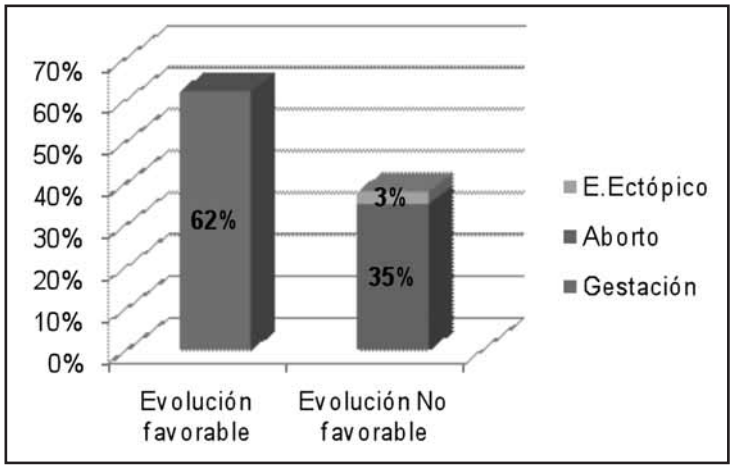


Figura 4 - Evolución de las gestaciones

AMH Fol.	N	Media	Desviación típica	IC para media al 95%	
				Límite inf.	Límite sup.
0	2	2.020	0.0000	2.020	2.020
1	6	0.450	0.5480	0.393	0.507
2	9	1.269	0.3631	0.990	1.548
3	14	1.185	0.5157	0.888	1.483
4	24	0.737	0.6460	0.464	1.010
5	18	1.301	2.1819	0.216	2.386
6	21	2.075	1.6230	1.335	2.814
7	22	3.435	1.7230	2.672	4.199
8	12	2.187	1.7599	1.069	3.305
9	21	1.887	1.0141	1.425	2.348
10	17	1.325	0.7083	0.961	1.689
Total	166	1.707	1.707	1.472	1.942

Tabla 2 - Medias de AMH sérica según el número total de FA medidos por ecografía

Por esto al agrupar los folículos según su media, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas en la media de AMH obtenida entre los grupos. La media de AMH cuando existía ≤6 folículos fue significativamente menor que en >6 (1.2±1.4 vs. 2.3±1.6ng/ml, respectivamente; p<0.005).

Lo mismo ocurre cuando agrupamos los valores de AMH por su mediana (1.20ng/ml). Para valores de AMH ≤1.20ng/ml la media de folículos es significativamente menor que en AMH >1.20ng/ml (5.5±2.3 vs. 6.3±2.5 folículos respectivamente, p=0.047). Tabla 3.

		FA Mediana		Total
		≤ 6	> 6	
AMH Mediana	≤ 1.2 % AMH Mediana	73.5%	26.5%	100%
	> 1.2 % AMH Mediana	40.3%	59.7%	100%
Total	% AMH Mediana	57.5%	42.5%	100%

Tabla 3 - Tabla de contingencia entre AMH y FA, divididos por su mediana (Diferencias estadísticamente significativas p<0.001 mediante test chi ^{2})

Con respecto a ovocitos obtenidos en relación a AMH no encontramos diferencias para el valor de corte de 1.20ng./ml (p=0.6); al igual que si agrupamos los ovocitos según su media (6 ovocitos) y comprobamos los valores de AMH. Si bien es cierto que al tener sólo 99 casos (67perdidos), con un número mayor quizás podría haber diferencias, a pesar de una p=0.2.

Al dividir el subgrupo de AMH ≤1.20ng/ml en cuartiles (0-0.60, 0.61-0.70, 0.71-0.94, 0.95-1.20) y comparar con los folículos, sí existen diferencias en el test de Análisis de varianzas (p<0.001). Estadísticamente existe significación entre todos los grupos excepto entre 1 y 2 (entre 1 y 3 p<0.001; entre 1 y 4 p>0.001; 2 y 3 p<0.001; entre 2 y 4 p<0.001; entre 3 y 4 p= 0.04). También con respecto a los ovocitos obtenidos, p=0.007; estadísticamente existe significación entre los grupos 1 y 3 (p=0.028) y entre 3 y 4 (p=0.004).

Se realizó un análisis pormenorizado post hoc usando el método de Bonferroni, mediante el cual, tras aplicar la penalización correspondiente, la significación estadística se sitúa en p<0.013.

La traducción clínica, con respecto a embarazo, no se afecta por los valores de AMH entre los grupos. Al analizar la cantidad de gestaciones en cada grupo, observamos que no hay diferencias significativas (p=0.41), obteniendo en ambos alrededor de 23% de gestaciones, aunque la tendencia parece ser un aumento cuando la AMH es >1.20ng/ml (20.5% vs. 26%). (Figura 5)

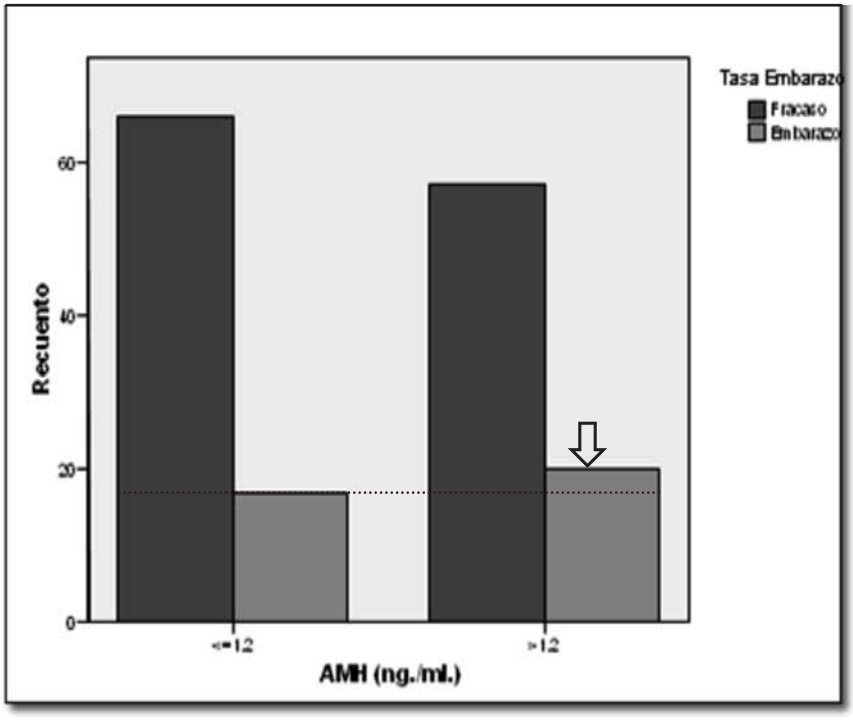


Figura 5 - Proporción de embarazos en los grupos de AMH divididos por su mediana.
La flecha muestra el incremento en el grupo con AMH >1.20ng/ml.

DISCUSIÓN

Para mejorar la predicción de la respuesta ovárica en HOC durante TRA, se han correlacionado la utilización de pruebas combinadas, como RFA y AMH (10,11,12). No obstante, algunos autores consideran que la AMH es superior a FSH y RFA; y sería útil incorporarla a los protocolos de esterilidad, para predecir mejor respuesta ovárica e individualizar las estrategias destinadas a reducir las tasas de cancelación y complicaciones iatrogénicas por HOC (13,14,15,16). Además, representaría una prueba de alerta temprana del agotamiento ovárico, aún con FSH dentro del rango normal (17,18).

En la literatura actual, se destaca la AMH como marcador fiable[19], que presenta niveles constantes durante todo el ciclo sin fluctuaciones entre diferentes ciclos (6,20) y una reproducibilidad interciclo superior en comparación de FSH y RFA (21). Sin embargo, todavía se necesitan establecer los niveles de corte de AMH para apoyar las decisiones clínicas (22,23).

Como nivel de corte, algunos estudios proponen AMH ≤1,26ng/ml para bajas respondedoras (24,22). No obstante, para otros autores, la AMH y RFA son los marcadores más importantes para predecir mala respuesta a la HOC, sean utilizados solos o combinados, ya que muestran poder predictivo similar; destacando como valor de corte para RFA ≤10 folículos y para AMH ≤0,99ng/ml (25,14). Nuestros resultados muestran un nivel de corte de AMH de 1,20ng/ml; encontrando diferencias estadísticamente significativas. Estos diferentes cortes; quizás se deban a que aún no existe una norma internacional para la determinación de AMH, lo que podría explicar la discordancia entre los diferentes estudios y hace difícil la comparación entre laboratorios.

Los niveles de AMH <0,50ng/ml se asocian a muy baja respuesta (≤2 ovocitos recuperados) con variable éxito de la FIV (22). Esta característica, la observamos también en nuestro estudio, al dividir el grupo de AMH ≤1.20ng/ml en cuartiles; aunque nuestro corte para muy baja respuesta se asoció con valores de AMH <0,70ng/ml; con diferencias estadísticamente significativas. Corroborando además, que a mayor AMH mejor respuesta ovárica. Esta asociación es bastante esperable, si tenemos en cuenta que los niveles de AMH se corresponden con los folículos antrales; los cuales representan la cohorte folicular reclutable durante las HOC que permitirán obtener ovocitos mediante la punción, relacionándose estos con las posibilidades de éxito de la FIV.

El RFA se sigue considerando como buen marcador; sin embargo, se puede encontrar una alta variabilidad inter-observador (22). A pesar de esta variabilidad, nosotros también encontramos esta fuerte correlación entre los niveles de AMH y RFA, siendo estadísticamente significativa. Esta correspondencia está presente incluso si dividimos los valores de AMH en cuartiles; excepto cuando los niveles son <0.70ng/ml. Esto podría explicarse por el estrecho margen de variación del número de folículos que presentaría el ovario a esos niveles de AMH (1-2 folículos); lo cual quizás podría corregirse si se aumentara el tamaño muestral.

Se describe además, gran asociación entre AMH y ovocitos obtenidos (26,27). Sin embargo, no observamos que la correlación entre los niveles de AMH y el número de ovocitos obtenidos, sea estadísticamente significativa; aunque si presentó asociación entre ambos. Esto podría explicarse por el escaso margen de variación de los posibles ovocitos recuperados cuando los niveles de AMH son tan bajos. Quizás estas diferencias se pongan de manifiesto aumentando el tamaño muestral; ya que al subdividirlos en cuartiles, si observamos que entre algunos subgrupos son estadísticamente significativas.

En comparación con FSH, la AMH puede tener mayor poder de discriminación, por la escasa variación intrapaciente y entre pacientes de mayor edad (28). En nuestros resultados, la FSH presenta una mediana en rango normal; lo cual, no podría hacer prever solo con su valoración, que se tratase de pacientes bajas respondedoras. Estas discrepancias también son destacadas por publicaciones recientes (29). De lo expuesto, se deduce que solo determinando FSH, no se podría inferir si una paciente es baja respondedora, por lo que habría que plantear sustituirla como marcador hormonal por una prueba de mayor predicción, como la AMH.

Actualmente, ninguna de las pruebas empleadas para valorar reserva ovárica, puede predecir con fiabilidad embarazo después de TRA (11,12). Sin bien, algunos autores refieren que la AMH se asocia con mejores tasas de gestación en FIV (26,30); lo cual no puede ser respaldado por nuestros resultados. Pero puede ser explicado por la correlación que existe ente RFA y ovocitos recuperados. A mayor número de estos últimos, más probabilidades de obtener embriones viables, transferencias y por lo tanto posibles gestaciones.

En nuestro estudio, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre AMH y tasa de gestación, lo que confirma los resultados de otras publicaciones (31,22,25). Sin embargo, a pesar de no presentar asociación estadística, se observó una tendencia en aumento en la tasa de gestación en el grupo de pacientes con AMH >1,20ng/ml. Esta tendencia, suponemos que se debe a que se obtienen más ovocitos, lo que incrementaría la posibilidad de tener más embriones evolutivos, permitiendo más transferencias y por lo tanto, embarazos. Con niveles séricos bajos de AMH, no se encontraría asociación estadística porque el rango de variación en los posibles ovocitos recuperados es muy pequeño, no permitiendo observar grandes cambios en la tasa de gestación con un ovocito más o menos que se obtuviese.

Por otra parte, todavía no es posible determinar el valor de corte de AMH para predecir el embarazo clínico en FIV (32).

En síntesis, nuestro estudio se suma a datos anteriores sobre el valor de la AMH para predicción de la respuesta ovárica. Por ello, se propone AMH para la individualización de estrategias de tratamiento antes del primer ciclo de FIV; ya que esto permitirá identificar a las mujeres en riesgo de baja respuesta ovárica y proporcionará la oportunidad de advertírselos y conseguir un rendimiento óptimo de ovario. Este enfoque puede beneficiar a pacientes subfértiles en TRA, tanto psicológicamente como física y económicamente.

Si bien, teniendo en cuenta el costo de estas pruebas y la falta de mejora significativa en la capacidad de predicción con un enfoque combinado, sería necesario llevar a cabo investigaciones tanto del coste/beneficio de su uso como de la predicción pretratamiento de la respuesta ovárica.

Por otra parte, nuevos estudios con mayor tamaño muestral, deberían tratar de recopilar datos sobre los valores de AMH, FSH, RFA y la edad cronológica, para ser utilizados en modelos multifactoriales de predicción clínicamente válida para estimar las perspectivas de embarazo.

CONCLUSIONES

- AMH se asocia significativamente con el RFA en pacientes con baja respuesta ovárica para HOC en FIV.
- AMH ≤1.20ng/ml se asocian significativamente con menor RFA, siendo el subgrupo de pacientes con AMH ≤0,70ng/ml las de menor RFA y por lo tanto de peor pronóstico.
- AMH no se asocian significativamente con el número de ovocitos obtenidos tras una punción aspiración folicular en ciclos de FIV en estas pacientes.
- AMH no se asocian significativamente con tasas de gestación en pacientes bajas respondedoras en HOC para FIV; aunque valores >1.20ng/ml parecen relacionarse con una proporción mayor de embarazos en ese subgrupo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matorras R, Hernández J (eds): Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid 2007.
2. Verdú V, González-Villafañez V, Bajo JM. Fundamentos de la reproducción. SEGO 2009; 26:256-263.
3. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. Fertil Steril 2003; 79(5):1091-1100.
4. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine test with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study. Hum Reprod 2003; 18(7):1422-1427.
5. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod 2004; 10(2):77-83.
6. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y. Stable serum levels of antimüllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. Hum Reprod 2007; 22(7):1837-1840.
7. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle stimulating hormone level. Fertil Steril 2005; 83(2):291-301.
8. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsboll S, Andersson S, Andersson AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in standard IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. Hum Reprod 2003; 18(4):781-787.
9. Broekmans JM, Frank MD. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. Fertil Steril. 2010; 94(3): 1044-1051.
10. Franchin R, Schonäuer L, Righini C, Frydman N, Frydman R, Tajeb J. Serum anti-mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. Hum Reprod 2003; 18(2):328-332.
11. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. Fertil Steril. 2009; 91(3):705-714.

12.Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve: reliability and utility. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010; 22(4):271-276.
13.Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. Reprod Biomed Online. 2007; 14(5):602-610.
14.Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 2009; 92(5):1586-1593.
15.Broer SL, Mol B, Dólleman M, Fauser BC, Broekmans FJ. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010; 22(3):193-201.
16.La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update. 2010; 16(2):113-130.
17.Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. Trends Endocrinol Metab. 2008; 19(9):340-347.
18.Van Houten EL, Themmen AP, Visser JA. Anti-Müllerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function. Ann Endocrinol. 2010; 71(3):191-197.
19.Hampl R, Snajderová M, Mardešić T. Antimüllerian hormone (AMH) not only a marker for prediction of ovarian reserve. Physiol Res. 2010 Nov 29. [Epub ahead of print]
20.Lee JR, Kim SH, Kim SM, Jee BC, Ku SY, Suh CS, Choi YM, Kim JG, Moon SY. Anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation and optimal timing of measurement for outcome prediction. Hum Reprod. 2010; 25(10):2597-2604.
21.Van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CW, Eijkemans MJ, Fauser BC, Broekmans FJ. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. Hum Reprod. 2010; 25(1):221-2217.
22.Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. Hum Reprod. 2008; 23(6):1359-1365.
23.La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS; ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology--AMH Round Table. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? Hum Reprod. 2009; 24(9):2264-2275.
24.Van Rooij A, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. Hum Reprod 2002; 17(12):3065-3071.
25.Jayaprakasan K, Deb S, Batcha M, Hopkisson J, Johnson I, Campbell B, Raine-Fenning N. The cohort of antral follicles measuring 2-6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Müllerian hormone and response to controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. 2010; 94(5):1775-1781.
26.Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. Hum Reprod. 2007; 22(9):2414-2421.
27.Riggs RM, Duran EH, Baker MW, Kimble TD, Hobeika E, Yin L, Matos-Bodden L, Leader B, Stadtmauer L. Assessment of ovarian reserve with anti-Müllerian hormone: a comparison of the predictive value of anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating hormone, inhibin B, and age. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199(2):202-218.
28.Rustamov O, Pemberton PW, Roberts SA, Smith A, Yates AP, Patchava SD, Nardo LG. The reproducibility of serum anti-Müllerian hormone in subfertile women: within and between patient variability. Fertil Steril. 2010 Oct 29. [Epub ahead of print].
29.Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Discordances between follicle stimulating hormone (FSH) and anti-Müllerian hormone (AMH) in female infertility. Reprod Biol Endocrinol. 2010; 8:64.
30.Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. Fertil Steril. 2010; 94(7):2824-2827.
31.Fiçicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. Fertil Steril. 2006; 85(3):592-596.
32.Guerif F, Lemseffer M, Couet ML, Gervereau O, Ract V, Royère D. Serum antimüllerian hormone is not predictive of oocyte quality in vitro fertilization. Ann Endocrinol. 2009; 70(4):230-234.

Artículo Original

Estudio crítico comparativo de las cifras de mortalidad perinatal a través del tiempo, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Comparative study of the perinatal mortality rates throughout time in the Hospital Clinico San Carlos in Madrid

Alonso T.[1], Armadá M. I.[1], Alonso P.[2]

[1]Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid

[2]Servicio de Urgencias del Hospital General de Segovia

RESUMEN

Objetivo: Comparar las cifras de la Mortalidad Perinatal Total (MPT) y las de la Mortalidad Neonatal del año 1999 con las del año 2008 y analizar de forma crítica los factores que inciden sobre las mismas y ver de qué forma nuestros resultados se pueden mejorar, para disminuir, nuestras tasas de MPT. **Material y métodos:** En el año 1999, en el Servicio de Obstetricia del Hospital Clínico se atendieron 2.361 partos. Para ello hemos analizado nuestras bases de datos, correspondientes al Servicio de Neonatología del mismo Hospital. **Resultados:** El número de nacidos de madres extranjeras va en aumento. Al detectarse las pérdidas de bienestar fetal con más facilidad, ha aumentado el número de cesáreas. También lo han hecho los nacidos con muy bajo peso. Como consecuencia de una perfecta conjunción obstétrica neonatal, se ha conseguido mejorar la calidad de la asistencia en ambas áreas. MPT fue de 10,38 º/oo recién nacidos y en el 2008, el número de partos fue de 3306 y la tasa de MPT de 8,21 º/oo recién nacidos con 500g. ó más y hasta los 28 días de vida postnatal. Mientras que la Mortalidad Neonatal Total supuso el 3.94 º/oo RN, en el año 1.999 y 3.30 º/oo RN en el 2008. **Conclusiones:** Las cifras de MPT van disminuyendo progresivamente. En nuestro Hospital han bajado más de dos enteros en los diez últimos años y lo han hecho a expensas de haber disminuido más las cifras de Mortalidad ante e intraparto. La mortalidad neonatal ha disminuido un 0,64 º/oo recién nacidos, aunque han aumentado los recién nacidos de muy bajo peso y menor edad gestacional.

PALABRAS CLAVE

Recién nacido. Perinatología. Mortalidad Perinatal

CORRESPONDENCIA:

Dr. T. Alonso Ortiz
Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos
6º Planta Ala Sur. C/ Martín Lagos s/n,
28040 - Madrid, España
Correo electrónico: falonso.hcsc@salud.madrid.org

ABSTRACT

Objective: Our aim is to compare Total Perinatal Mortality (TPM) rate in 1999 to 2008, and to analyse the main factors that may influence outcomes and TPM rates. **Materials and methods:** During 1999, 2377 births were attended in the the Clinico San Carlos Hospital. We review clinical charts of neonatology department. **Results:** Deliveries among foreigners seem to be increasing. Cesarean section rate has also increased due to the easier discovery of fetal welfare reductions. Very low weight newborns deliveries have also increased significantly. Obstetrics and Neonatal cooperations has helped to improve assistance quality, and consequently the decrease of the total neonatal and perinatal mortality rates. TPM rate was 10,38 o/oo, whereas during 2008, 3306 births were attended and TPM rate was 8,21 o/oo (weight over 500 g and after 28 days of life). Total neonatal mortality rate was 3.94 o/oo in 1999 compared to 3.30 o/oo in 2008. **Conclusions:** TPM rate is improving gradually. It has decreased two points within past ten years, and pre-birth and birth mortality have also decreased even more. Neonatal mortality has decreased 0,64 o/oo due to the increase of very low weight newborns.

KEYWORDS

Perinatology. Perinatal Mortality. Newborn.

INTRODUCCIÓN

Hay que reconocer que las cifras de Mortalidad Perinatal Total (MPT) son un buen reflejo de la calidad asistencial prestada a los recién nacidos (RN) en un país o en una zona determinada, presumiblemente, como consecuencia del nivel sanitario, económico, social y cultural, alcanzado en la misma.

Desde que el recién nacido pasó de ser el objeto de la Obstetricia a sujeto de la misma, en parte porque las parejas se programan su maternidad y descendencia, los embarazos se controlan más y mejor y los partos se asisten cada vez con más garantías, porque las ayudas tecnológicas son más eficientes y precisas, en los países desarrollados, se comprueba un descenso progresivo de la cifras de Mortalidad Perinatal (MP).

Al disminuir la MPT, también lo ha hecho en consonancia la morbilidad perinatal, consiguiendo por la actuación en equipo de los obstetras y neonatólogos, de sus colaboradores, matronas, enfermeras,

residentes, médicos especialistas en dichas materias, que las patologías neonatales hayan disminuido notablemente, consiguiéndose cada vez más recién nacidos sin minusvalías o discapacidades.

Los esfuerzos, tanto preventivos como terapéuticos, en estas dos áreas, obstétrica y neonatal, están haciendo descender estas cifras hasta límites que hace cuatro décadas nos parecían imposibles de alcanzar.

Por ello, el descenso inicial que fue más rápido se está transformando en un quehacer lento y laborioso, a pesar de los logros conseguidos en las UCI neonatales, en cuanto a ventilación asistida, alimentación parenteral, cirugía, asepsia, etc. No deja de ser un reto difícil pero bonito y sin perder el optimismo debemos seguir trabajando en esta línea si queremos que las cifras de MPT rocen casi lo imposible. (1,2,3,4,5,6).

Hace cuarenta años los RN con edades gestacionales inferiores a las 28 semanas y los 1000 g. de peso, cifras fijadas por la OMS como límite de viabilidad eran tratados sólo en aquellos Servicios de Neonatología muy bien dotados y con personal muy experimentado en el manejo de estos niños.

Los avances científicos y tecnológicos se han encargado, de forma progresiva, de disminuir este límite y no es raro ver en la prensa médica que algún servicio de Neonatología ha sacado a delante niños con pesos inferiores a 400 g. y además, cada día, en mejores condiciones neurológicas.

Por otra parte, el diagnóstico prenatal, cada vez más preciso, se ha encargado de que embarazos portadores de malformaciones importantes o taras genéticas, no lleguen a término y acaben en IVE (interrupción voluntaria del embarazo), aunque con la inmigración, embarazadas “sin papeles”, en situación ilegal, etc., no se controlan y llegan al parto sin una ecografía, un análisis, sin conocer su tensión arterial, etc y son en las que a veces nos encontramos malformaciones más o menos graves, así como síndromes problemáticos, deficiencias genéticas, etc. Por esta situación no se puede bajar la guardia, si queremos seguir mejorando nuestras estadísticas.

En nuestro hospital venimos trabajando en el análisis de la Mortalidad Perinatal, según las clasificaciones y definiciones de la OMS y de la FIGO de 1976 (Acta 233/8/1976) y mantenemos una clasificación propia, que por su utilidad han aprovechado otros grupos y con la que se puede conocer con exactitud qué área es la más necesitada de ayuda para rebajar su tasa. (7,8,9).

MATERIAL Y MÉTODOS:

Hemos estudiado la MPT que ha habido en dos años concretos, con un intervalo de 10 años, en nuestro Servicio de Neonatología. Vamos a hacer referencia a la MPT y a la Mortalidad Neonatal en sus vertientes Inmediata, Mediata y Tardía de los años 1999 y 2008, perfectamente controlados, personalmente por nosotros.

El hecho de haber escogido estos años, ha sido porque en 1999 tuvimos en nuestro hospital un número muy bajo de partos y en el 2008 volvimos a tener el número normal y además porque se acercaba a la actualidad, ya que en 2009 comenzaron las obras en nuestro hospital y al trasladar el Servicio de Obstetricia y de Neonatología a otro hospital se dejó temporalmente de asistir partos. Al contar con la misma dotación de personal y material en ambos años, pero tener distinto volumen asistencial pensamos que habría diferencias en cuanto a las cifras de MPT, como así ocurrió y hemos querido saber dónde estaban las distintas incidencias.

RESULTADOS

En el 1999 el porcentaje de madres de procedencia extranjera no alcanzaba el 25 % frente al 75 % de españolas, pero su cifra ha ido aumentando hasta que en 2006 han superado a las españolas (52,1 % frente al 47,9% de españolas), llegando en 2008 a un 61 % de extranjeras. Un hallazgo significativo, que está ocurriendo en la mayoría de los hospitales y no sólo en nuestra Autonomía. Las cifras son incluso mayores en aquellas zonas que presumiblemente pueden ofertar más puestos de trabajo. Nuestras cifras de MPT se reflejan en la Tabla 1.

La media de hijos de las españolas está en 1,38 hijos por pareja, mientras que la de las extranjeras es de 1,8 y gracias a ellas sube la natalidad en nuestro país. El reemplazo generacional está en 2,1 hijos por pareja, para ello se necesitarían 100.000 nacimientos más al año y por el contrario se producen mas de 120.000 abortos por año. (10). Esto supone que mientras la población extranjera aumenta, la nacional se estanca y eso pensando con optimismo. Es muy posible que las familias de la próxima generación sean con frecuencia multiétnicas.

-TEST DE APGAR:

Empleado para la valoración vital del RN al 1º y 5º minuto de vida, demuestra su mejora en el tiempo, gracias a la asistencia prestada en el paritorio por el neonatólogo que acude al parto en caso de que se prevea algún tipo de problema. Nuestros resultados porcentuales se expresan en la Tabla 2.

La división en 0 a 3, 4 a 6 y 7 a 10, aunque parece un poco artificiosa, nos es muy útil a la hora de empezar una reanimación que será más intensa a medida que el test es más bajo, pudiendo llegarse a ambos extremos, desde tener que intentar una resucitación, si el Apgar es cero, a no tener que hacer más que una exploración del RN en el mismo paritorio antes de entregársele a la madre.

Cuando el Apgar se valora de forma objetiva por el neonatólogo y es éste quien realiza la reanimación del RN, los resultados, en cuanto a supervivencia y calidad futura de vida del RN, son mejores.

-PH UMBILICAL:

Como es lógico guarda relación con el Apgar. El Ph bajo indica acidosis que es producida concomitantemente por la hipoxia y que si se hace en cuero cabelludo fetal como monitorización bioquímica intraparto es de presunto más valor que la monitorización bioeléctrica en el transcurso de la dilatación y nos indica la necesidad de finalizar el parto por cesárea o abreviando el expulsivo con algún procedimiento extractor.

El Ph en sangre de cordón nos indica cómo ha estado el RN hasta ese momento, pudiendo ser bajo si la situación ha sido grave o mantenida, como tal pérdida de bienestar fetal, pero que puede haberse mejorado si la actitud obstétrica ha sido diligente, posición en decúbito lateral, forceps, etc. Este Ph se hace a la totalidad de los RN. Exponiendo en la Tabla 3 nuestros resultados. En el último año se ha conseguido disminuir a la quinta parte los Ph más bajos.

Aunque su determinación sea rápida, un neonatólogo experto, antes de tener el resultado ya ha iniciado la recuperación del RN y cuando el auxiliar le pasa las cifras de PH, él ya ha pensado si el RN pasa con su madre, a una unidad de transición o a una UCIN, sin pérdida de tiempo. Con lo que los resultados neonatales también mejoran.

	Año 1999			Año 2008		
Total de Partos	**2.361**			**3.306**		
Total Recién Nacidos	**2.401**			**3.359**		
	N	º/oo Partos	º/oo R.N.	N	º/oo Partos	º/oo R.N.
MAPE	**11**	**4,62**	**4,62**	**11**	**4,62**	**4,62**
MAPI	**6**	**2,52**	**2,49**	**2**	**0,60**	**0,59**
MIP	**1**	**0,42**	**0,41**	**0**		
PREM	**5**	**2,10**	**2,08**	**4**	**1,20**	**1,19**
MPPI						
R.N.	**1**	**0,42**	**0,41**			
PREM	**1**	**0,42**	**2,08**	**4**	**1,20**	**1,19**
MPPM						
R.N.	**0**			**0**		
PREM	**0**			**3**	**0,90**	**0,89**
MPPM						
R.N.	**0**			**0**		
TOTAL	**25**	**10,70**	10,38	**26**	**8,36**	8,21

Tabla 1 - Mortalidad Perinatal Total 1999-2008
MAPE: Mortalidad Ante Parto Extraclínica. *MAPI*: Mortalidad Ante Parto Intraclínica. *MIP*: Mortalidad Intra Parto. *MPPI*: Mortalidad Post Parto Inmediata. (Dentro de las primeras 24 horas). *MPPI PREM* en prematuros. *MPPI RN*, en recién nacidos. *MPPM:* Mortalidad Post Parto Mediata (De las 24 horas a los 7 días postparto), *MPPT:* Mortalidad Post Parto Tardía (De los 7 a los 28 días de vida)

	Año 1999 %		Año 2008 %	
	1º	5º	1º	5º
0 a 3	6	1	7	1
4 a 6	16	3	13	2
7 a 10	78	96	80	97

Tabla 2 - Test de Apgar al 1º y 5º minuto

PH FUNICULAR %		
	1999	2008
< 7	1	0,2
7 a 7,19	5	4,8
> 7,20	94	95
R.N.	2401	3359

Tabla 3 - : pH de cordón umbilical

-TIPO DE PARTO.

Desde que la pareja programa su maternidad y quiere tener a sus hijos con su pleno potencial neurológico e intelectual, junto con que las pérdidas de bienestar fetal se conocen o se sospechan con más exactitud y que las denuncias y reclamaciones, por supuesta mala praxis han aumentado enormemente, es lógico que el parto se resuelva de la forma más rápida y mejor, tanto para el feto y su madre, como para el propio profesional que le atiende.

Todo ello ha hecho que aumente el porcentaje de cesáreas de forma un poco alarmante, también porque se suman otros factores como la edad más avanzada de la madre, quedarse embarazadas siendo primíparas añosas (mayores de 35 años), los embarazos múltiples, la estética materna...llegándose en algunos países como Brasil a suponer el 80 % de los partos, cifra muy lejana a la recomendada por la OMS, que es del 15 al 18 %. Nuestros porcentajes constan en la Tabla 4.

TIPO DE PARTO (%)		
	1999	2008
Cesáreas	20	24
Fórceps	11	11
Espátulas		1
Nalgas	0,4	0,7
Eutócicos	65	63
Domiciliarios	0,5	0,6

Tabla 2 - Tipo de parto

Este porcentaje de cesáreas es de nuestro hospital, que es un referente de la Sanidad Pública, pero somos conscientes de que en la Sanidad Privada el porcentaje es mayor, supera el 40 % en algunas clínicas.

En países como EEUU alcanza el 50 % de los partos y en México supera el 35 %. Lo cierto es que el porcentaje de cesáreas en todo el mundo ha aumentado a pesar de los intentos por renacer el parto natural. La Medicina Defensiva tiene bastante que ver en las cifras actuales.

Hace cuarenta años superar el 5 % de cesáreas era mal arte obstétrico, pero entonces también el feto tenía menos protagonismo, ese se lo llevaba la madre, a la que había que salvar a cualquier precio. El protagonismo del feto ha ido en aumento paralelo al porcentaje de cesáreas. Esto lo sabemos todos los que trabajamos en el ambiente perinatal.

En cuanto al empleo de FÓRCEPS, en el conjunto de nuestro país es del 7 % de todos los partos, cifra que no parece excesiva y máxime ahora que se emplea la anestesia epidural cada día con más frecuencia. El Fórceps es un instrumento que no deja de tener cierta mala prensa, porque hace años, cuando se empleaba en planos altos causaba lesiones en el feto y recién nacido, que hoy día no ocurren porque esos planos están proscritos y prácticamente se emplean en 3º y 4º plano, como alivio del expulsivo o en sospechas de pérdida leve del bienestar fetal.

En hospitales docentes, como es nuestro caso, dicho porcentaje es de casi el 12 % de los partos, pero un buen porcentaje de los mismos son fórceps didácticos. Si aumentan las reclamaciones médicas por casos en los que ha empleado el fórceps, lo que se va a conseguir es que no se empleen y se haga cesárea de entrada.

Parece que el pensamiento actual es que la mujer o pare de forma espontánea y natural, sin complicaciones o pare por cesárea, es decir la tendencia es a ambos extremos.

Las ESPÁTULAS en nuestro hospital tienen poco predicamento de momento y eso que causan significativamente menos lesiones en la madre y en el feto (6 %), cuando se las compara con las producidas por el fórceps (25 %), por lo que suponemos que su uso irá ganando terreno. En aquellos servicios donde se usan cada vez con más frecuencia el empleo de fórceps va disminuyendo en consonancia.

Mientras las lesiones por espátulas son menores (marcas, erosiones mínimas, equímosis, a lo sumo parálisis faciales transitorias) las producidas por el fórceps son de mayor entidad (hematomas, heridas, hundimientos pariétales, fracturas, lesiones oculares). Eso en el feto, mientras que las espátulas en la madre no suelen producir lesiones, el fórceps puede provocar desgarros vaginales, cervicales, del esfínter anal, o fracturas de coxis.

Los partos de NALGAS, están pasando a ser un recuerdo histórico para los obstetras de más edad, que fueron los que les asistían porque dominaban el arte obstétrico. Es un capítulo que ya casi no se explica en la asignatura de Obstetricia o se hace de pasada. Las presentaciones podálicas suponen del 3 al 4%, según las estadísticas y que se diagnostican con 36 semanas o más de gestación, acabando indefectiblemente en cesáreas, tanto si es primípara como si no lo es.

Sólo los obstetras más avezados se atreven a asistir un parto de nalgas y eso si se da que el canal del parto es muy amplio, el feto no es grande, la dilatación del cuello uterino se hace sin dificultad y no se acompaña de ninguna complicación. Siempre con el riesgo de sufrir una reclamación, si las cosas se tuercen, porque puede transformarse en un parto sumamente traumático cuando se produce distocia de la cabeza.

Ahora se intenta cambiar la presentación podálica por la cefálica mediante maniobras externas, para lo cual debe dar la madre su consentimiento por escrito para intentarlo unas semanas antes del parto.

Como última consecuencia ya casi nadie se arriesga a realizar un parto de nalgas por vía vaginal, incluso en las condiciones más propicias y la única opción es la cesárea, técnica que los obstetras jóvenes dominan.

-PESO DE LOS RECIÉN NACIDOS.

El porcentaje de los partos pretérmino (antes de las 37 semanas) va aumentando en España como en otros países. En esta última década se está acercando al 10 % cuando antes era aproximadamente del 7 % y esto como consecuencia del aumento de embarazos múltiples y a la incorporación generalizada de la mujer al trabajo laboral, con su consiguiente estrés.

Dado que muchos de estos recién nacidos necesitan hospitalización durante un tiempo, suponen un coste social, laboral, familiar y psicológico para los padres, amén de las secuelas que pueden sufrir a la larga, neurológicas, visuales, auditivas, respiratorias, etc. sobre todo los más inmaduros.

Hoy se lucha en la prevención del desencadenamiento de estos partos, con ingreso hospitalario temprano de la madre ante el riesgo de producirse prematuramente el parto y con medicación, con lo que se

consigue alargar el embarazo y tener tiempo para inducir la madurez pulmonar fetal o trasladar a la madre, que es la mejor incubadora de transporte, al centro más apropiado para resolver la posible patología materna, fetal o del recién nacido.

Cuanto menor es la edad gestacional, menor es el peso fetal y por tanto mayor es el riesgo en todos los sentidos, respecto a la mortalidad y a la morbilidad. El reparto por pesos en ambos años se refleja en la Tabla 5.

Con respecto a la Supervivencia según peso,la Tabla 6 recoge la supervivencia de los nacidos en nuestro Hospital según su peso. Se puede apreciar con claridad que en todos los años analizados, a medida que aumenta el peso mejora la supervivencia y ésta es aún mayor en los últimos años. Está claro que los esfuerzos para mejorar nuestras cifras de M Neonatal han de encaminarse a los grupos de pesos más bajos, sobre todo por debajo de los 1000 g, que como es lógico corresponden, generalmente, a los embarazos más cortos.

Todo ello no deja de ser la consecuencia de haber aumentado en 2008 un 2 % el porcentaje de los nacidos con menos de 28 semanas y en un 4 % los menores de 37, suponiendo a su vez que la membrana hialina lo ha hecho en un 1%, la insuficiencia renal aguda un 2 %, la sepsis precoz un 3 %, la retinopatía un 3 %, la displasia bronco pulmonar un 6 %, la enterocolitis necrotizante un 8 %, los neumotórax un 10 % y las hemorragias intraventriculares otro 10 %. Son las diferencias más ostensibles con la morbilidad encontrada por nosotros en 1999. En cuanto a otras morbilidades (convulsiones, hipoxia, meningitis, hidronefrosis, etc) las diferencias son mínimas, no significativas.

La mayor mortalidad y morbilidad se da, al menos en nuestro medio hospitalario, que es un centro de referencia terciario y con un Servicio de Neonatología en pleno rendimiento, en los menores de 700 g y por debajo de las 25 semanas de edad gestacional, entre los que fallecen el 45 %, mientras que por encima de los 1500 g en nuestro medio la mortalidad es prácticamente insignificante, un 2 %, sin especificar las causas. Nuestra supervivencia por pesos la exponemos en la Tabla 6

Estos datos suponen que en los pesos más bajos, menores de 1000 g, también hemos mejorado, tanto como lo hemos conseguido en los pesos más altos, posiblemente porque al haber entonces menos RN en 1999 y contar con más personal en 2008, la asistencia, presumiblemente fue más certera.

PESO DE LOS RECIÉN NACIDOS (Gramos)		
	1999	2008
Peso		
500 a 999	23	32
1000 a 1499	31	34
1500 a 2499	200	212
2500 a 3999	2024	2880
4000 a 4499	115	173
> 4500	8	28
TOTAL	2401	3359

Tabla 5 - Peso de los RN en gramos

SUPERVIVENVIA POR GRUPOS DE PESOS		
	1999 (%)	2008 (%)
Peso		
< 750	75	80
750 - 999	68	87
1000 - 1249	100	100
1250 - 1499	100	96
1500 a 1999	97	100
2000 - 2500	99	100
> 2500	99	100

Tabla 6 - Supervivencia por grupos de peso

DISCUSIÓN

Conocer la Mortalidad Perinatal tiene suma importancia, sobre todo para los profesionales implicados en mejorar sus cifras, como somos los obstetras, perinatólogos, neonatólogos, matronas y enfermeras, que trabajamos en estas unidades, conocimiento que se debe de trasladar a la Administración, porque sin duda dichas cifras hablan del nivel de desarrollo del país, así como de la calidad asistencial sanitaria que recibe la población.

Sólo lo que se conoce a fondo, en toda su dimensión, es susceptible de mejora, porque se podrán aplicar medidas encaminadas a resolver aquellos problemas que son la causa del mantenimiento de cifras supuestamente mejorables.

Ese es el móvil principal de nuestro trabajo, conocer cada vez mejor nuestra Mortalidad Perinatal, para establecer programas, políticas o protocolos, encaminados a mejorarla.

El hecho de que hace 40 años tuviéramos un 28 ‰ de M.P. entre los nacidos con peso de 1000 g o más y hasta los 7 días de vida y en la actualidad estemos en un 7 a 8 ‰ entre los recién nacidos con un peso de 500 g o más y hasta los 28 días postparto, supone que vamos por el buen camino y aunque estamos alcanzando ya cifras difíciles de ser superadas hay que seguir trabajando por ello.

Hay que intentar trasladar esta política de mejora a los países o lugares cuyas cifras aún dejan mucho que desear. Todavía es muy diferente nacer en un lugar u otro, incluso dentro del mismo país, en unos sitios se corren más riesgos que en otros y por lo tanto las posibilidades se supervivencia con menos handicaps neurológicos son distintos también, cuando no debiera ser así.

Todo ello hace que estadísticamente nazcan en el mundo más de 4 millones de niños muertos, más de 3 millones mueren en la primera semana y de estos 7 millones de muertos perinatales, el 98 % ocurre en países en vías de desarrollo.

Los organismos internacionales, como la OMS y la FIGO o los nacionales como la Sociedad Española de Neonatología o la Asociación Española de Pediatría, deben dar a conocer sus datos parciales a nivel hospitalario o de Autonomía, incluso del país, para que la OMS, con sus Comités de Expertos, establezca aquellas políticas encaminadas a mejorar la calidad de la asistencia perinatal, para que de forma directa y progresiva mejoren también las tasas de MPT.

El buen control del embarazo y una correcta asistencia, tanto obstétrica como neonatal, basadas en la evidencia, indudablemente han de redundar en esta mejoría. Factores de riesgo como vivir en zona rural, en poblaciones a gran altitud, el bajo nivel cultural y social, el intervalo muy corto entre embarazos, presentaciones anómalas, patologías maternas, multiparidad, prematuridad, añosidad materna, desnutrición materna, partos traumáticos, hipoxia fetal, Apgar bajo, e inmadurez del recién nacido, son factores que se prestan a mejorar las cifras de MP con una política adecuada.

Hay que tener, o procurar tener, la posibilidad o posibilidades de actuar sobre estos factores y para ello hay que ser conscientes de los medios con que se cuenta, tanto de material como de personal especializado para resolver los eventos que asistencialmente se presenten y tener los centros suficientemente dotados y próximos a la zona de que se trate. Para ello deben estudiarse, individualizados, los embarazos, según sean normales, complicados o de alto riesgo, encaminándoles a los centros en que mejor solución se pueda dar al tipo de problemas que presenten.

Todas las embarazadas deberían recibir una formación prenatal a lo largo del embarazo, por personal especializado en estas enseñanzas. Tanto los obstetras, como matronas, neonatólogos y el personal auxiliar en estas áreas, deben mantener una formación constante y luego contar con un sistema de transporte (materno y neonatal), bien dotado, eficaz y hecho con el concurso de los especialistas correspondientes.

Con todo ello y una Administración concienciada, que entiende el problema en su total magnitud y que dote de medios, aparataje y personal el área perinatal, se conseguiría no sólo disminuir la MPT, sino también la morbilidad, que es sumamente importante, porque no es igual que un niño viva con plenas facultades que con secuelas irreversibles, ni para la familia ni para la sociedad, por el gasto social y monetario que genera.

CONCLUSIONES

- En nuestro Hospital, las cifras de MPT han descendido algo más de dos enteros en estos 10 últimos años, a expensas fundamentalmente de la M. Anteparto, tanto Extra como Intraclínica y de la M. intraparto, lo que supone una correcta asistencia obstétrica, que posiblemente siga siendo mejorable.
- La M. Neonatal, ha disminuido 0.64 enteros, cifra significativa, si se tiene en cuenta que han aumentado los embarazos y partos múltiples, así como los nacidos pretérmino, muy inmaduros.
- El descenso rápido de hace años se ha visto frenado los últimos años, entre otras cosas porque somos Hospital de Referencia y por tanto se asiste una mayor patología obstétrica, que aumenta el riesgo fetal y neonatal.
- Los límites de viabilidad neonatal han de fijarse según la capacidad asistencial de cada hospital para atender a los RN de muy bajo peso y edad gestacional.
- Todas las embarazadas deben ser concienciadas de que han de controlarse el embarazo desde su comienzo, para detectar en su caso las patologías que puedan presentarse y darlas la solución correspondiente.
- Se debe seguir investigando desde el punto de vista neonatal , para mejorar la ventilación asistida, la alimentación parenteral, técnicas quirúrgicas, etc. mejorando progresivamente la asistencia que se presta a los recién nacidos de más baja edad gestacional
- Cuando se consiga frenar el desencadenamiento muy prematuro de los partos y los fetos superen los 1000 g de peso, se asista a la embarazada de alto riesgo y se la ingrese en un hospital de referencia donde la asistencia del RN se lleve de la forma más eficaz, seguramente las cifras de MP seguirán disminuyendo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe Anual del Registro sanitario de Mortalidad Perinatal y Neonatal Regional. 1997. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid. Noviembre, 1998.
2. De la Puente, M, Armadá Maresca, M. Alonso Ortiz, T: Mortalidad Perinatal en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Progr. de Obstet y Ginecol. 2009 ; 52, 386-392.
3. Ruiz Ramos, M, Nieto García, M: Evolución de la Mortalidad Infantil, neonatal y Postneonatal en Andalucía, 1975-1998. Rev. Esp. Salud Pública. 2003; 77 (3) Madrid, mayo-junio.
4. Ruis del Prado, M, Alvarez González, I, Garrido Uriarte, R, Poch Olivé M, Esteban Díez I: Evolución de la Mortalidad neonatal y perinatal en el Comunidad autónoma de La Rioja (1980-2006). Acta Pediatr Esp. 2009; 67(1), 9-14 .
5. Rada Fernández, D, Cotero Lavín, A, Centeno Monterubio, C, Valls i Soler, A: Evolución de la mortalidad neonatal y perinatal en los hospitales del Grupo de Estudios Neonatales Vasco-Navarro, en el periodo 2000-2006. An Pedriatr (Barc) 2009; 70(2), 143-150.
6. Grupo GENMA. Mortalidad Perinatal y Neonatal de los Servicios de Neonatología de 9 hospitales del Sector público de la comunidad de Madrid. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid, 1999.
7. FIGO: Annual report and definition of terms in human reproduction. VII Asamblea General. Moscú. 1973.
8. World Health Organization. Perinatal Mortality. International Classification of Diseases. 9ª Edition. Geneva, 1979. Vol I, 731-737.
9. CIE-10: Clasificacion Estadística Internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima revisión. 1995. Capítulos XVI-XVII.
10. Méndez, J.A: Las políticas familiares en España hacen agua. Alfa y Omega. 2010, nº 689/ 13-V.

Tribuna humanística

La Obstetricia en la escuela Tocoginecológica gaditana en la primera mitad del siglo XIX

The Obstetrics in the Tocoginecologica gaditana school during the first half of the 19th century

Becerra J. A.[1], Bajo J. M.[2]

[1]Servicio de Ginecologia Hospital del Sas de Jerez de la Frontera.Cádiz

[2]Servicio de Ginecologia y Obstetricia del Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid

RESUMEN

En este escrito unas pinceladas de la actuacion obstetrica de los profesionales de aquella epoca en cadiz. Analizaremos las desproporciones pelvico-cefalicas, y los metodos de partos prematuros que empleaban para poder salvar esta dificultad, ademas veremos como se empezo a utilizar el forceps y su tecnica, y cuando se enclavaban las presentaciones se utilizaban los forceps modificados o cefalotribos que destruian el craneo y la masa cefalica favoreciendo la salida del feto.

PALABRAS CLAVE

Forceps, desproporcion pelvica, tocoginecologia.

ABSTRACT

Following the school gaditan tocogynecologic scholl during the first half of the 19th century, we will give a drizzle of the obstetrical aspects at that time in cadiz. We will discuss the pelvic distocia, and delivery methods carried out in order to save this difficulty. We also describe the startting of the use of the forceps and its technique and different variations that were not always benefitial for the neonatal well-being.

KEY WORDS

Forceps, pelvic distocia, tocogynecology.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Juan Antonio Becerra;
C/ Managua nº6.
11407 Jerez de la Frontera - Cadiz
email: jbmartel@telefonica.net

Desde el punto de vista fisiológico y anatómico, se considera al útero como centro del aparato genital femenino y describían al "útero en el centro del sistema de la generación". También se decía, "que el útero, como órgano colocado en cierta conformidad y proposición para el uso a que se destinó por el autor de la naturaleza, puede padecer deformidades".

NEPOMUCENO FERNANDEZ comenta que el útero se encuentra metido en la pelvis para defenderse de las agresiones externas, y además, habla de las Trompas de Falopio, refiriéndose a ellas de la siguiente manera: "dos apéndices o prolongaciones que salen de sus partes laterales superiores llamadas tubos falopianos"; también nos habla del peritoneo que recubre estos órganos refiriéndose a él como: "membranas que revisten su superficie, siendo la externa una expansión del peritoneo que se defiende, y la interna, muy fina, plegada y forzosa, para trasudar, que la lubrifica"; alude también el autor, a la irrigación arterial y venosa, haciendo referencia a los "vasos arteriosos de que consta, correspondientes a las espermáticas, hipogástricas, iliacas internas y hemorroidales, que se anastomizan entre sí y de venosos destruidos de válvulas, todos los cuales, entrelazados, forman redes en todo género de direcciones para componer su totalidad casi vasculosa y le preparan a recibir enormes cantidades de sangre, la cual debe servir para suministro del feto, en el primer tiempo de la preñez y fuera de ésta época, no puede mantenerse sin peligro para su superfluidad y se derrama menstrualmente".

La inervación de este aparato la describe de la siguiente manera "los nervios que recibe son del plexo renal mesentérico inferior y de los pares sacros, por lo que adquiere una sensibilidad que le hace consentir con toda la economía".

El útero, como de todos es sabido, tiene una conformación muscular, que NEPOMUCENO describe como "la constitución fibrosa de una entraña le hace subseptible de una considerable extensión en el embarazo a la que sigue, pasado éste, una contracción que lo restituye a su antigüo estado, ya dimane de la elasticidad de las fibras" , además, como hemos visto, nos habla de la propiedad de este órgano de ser extensible durante el embarazo y la capacidad de las fibras musculares uterinas de volver a su longitud inicial.

El tocólogo Dr. Moreau, con su teoría epigenética, intenta demostrar que, durante el coito, el miembro de la pareja que se encuentre más fuerte físicamente sería el que diera el sexo al feto, lo que contrasta ampliamente con los conocimientos que hoy tenemos sobre el tema, ya que el sexo del feto lo da siempre el varón.

Uno de los síntomas que se daba con más frecuencia en las gestantes, eran los vómitos, estos se dominan hoy fácilmente por medio de fármacos, pero en el periodo de tiempo que estudiamos, el Dr. PITSCHAFT de BADE inventó una fórmula magistral antihemética que contenía:

"Creosoto.....3 gramos, Polvo de Bezeño, Agua destilada.C.S."

"Se produce una masa perfecta que se convierten en comprimidos y se tomará tres al día, desayuno, almuerzo y cena"; este remedio se comenzó a utilizar en nuestra ciudad a raíz de un artículo que salió en la Revista de Ciencias Médicas.

A través de la revista mencionada en el párrafo anterior, se conoció en Cádiz una sustancia que denominaban KIESTENA y que aparecía en líquido amniótico desde el segundo mes de gestación al 5º ó 6º mes; ésta era considerada por su descubridor como un símbolo inequívoco de embarazo.

También revisamos unas Memorias en las que se estudiaba un método diagnóstico de embarazo; éste se hacía a través del pulso, y fue desarrollada la técnica por Don Pedro Francisco Domenech y Amaya, médico de la Real Familia y socio de las Reales Academias de Madrid y Barcelona ; este autor, en su afán de difundir estos conocimientos, elaboró un artículo que apareció en el suplemento de la Gaceta de Bayona, el 13 de Julio de 1829 ; para escribirlo, Domenech, se basó en los conocimientos y estudios que al respecto había realizado un médico contemporáneo a él, llamado Don Francisco Solano ; para la diagnosis del embarazo a través del pulso, Don Francisco dictó nueve reglas, siendo la más importante la primera, ya que hablaba del signo patognomónico de embarazo, que es el pulso dicroto, es decir, entre cada contracción y dilatación, en vez de apreciarse dos pulsaciones, se apreciaban tres.

Este es semejante, según el autor, "al que anuncia las hemorragias". También refiere Domenech, que este tipo de pulso se apreciaba en todas las arterias por igual, al contrario de lo que ocurría en las hemorragias, que se apreciaban en unas arterias sí y en otras no; este pulso dicroto se solía palpar con especial nitidez al comienzo del primer trimestre de gestación y duraba todo el embarazo ó hasta que el feto vivía.

Otro método diagnóstico de embarazo, es la auscultación del ruido placentario que se asemeja muchísimo al ruido que produce un fuelle, de ahí que le denominaran de fuelle, pero M. LEJUMEAU DE KERGARADEC, hizo el diagnóstico diferencial entre el ruido del fuelle placentario y la frecuencia cardiaca fetal, siendo el primero producido por el paso de la sangre de la placenta a los vasos uterinos y viceversa y se oía sólo donde se insertaba la placenta además también se producía este ruido por el choque de la columna sanguínea contra las paredes de los vasos, no pudiéndose oír hasta el cuarto mes, ya que antes, el feto, corion y útero son demasiado pequeños para que sea apreciado el sonido por el oído humano.

Las desproporciones pélvico-cefálicas, era uno de los problemas obstétricos que tenían los tocólogos de aquella época; éste lo intentaron resolver por medio del parto prematuro, que se realizó por primera vez en Inglaterra, y lo efectuó una matrona que se llamaba MARIA DUNALLY.

Con posterioridad, ésta técnica se utilizó en Alemania, Italia, Holanda y Francia. En este último país, VELPAU y DUBOIS, no aceptaban está técnica para los casos de estrechez pélvica, pero sí en casos de hemorragias y de eclampsias. El que se utilizara esta técnica en Francia para las desproporciones pélvico-cefálicas fue obra del alemán M. STOLTZ, que convenció a sus colegas galos para el empleo de la misma.

Los tocólogos de la época opinaban que la medida mínima del diámetro del estrecho superior no podía exceder de 3 pulgadas como máximo y de 2,5 como mínimo; estas proporciones eran las necesarias para poder provocar un parto prematuro, pero tenían sus contraindicaciones en los casos siguientes:

- Cuando había desviaciones del cérvix, del útero, infartos, etc.
- Cuando no se conocían los diámetros de la pelvis.
- Imposibilidad de conocer las dimensiones de la cabeza del feto.
- La falta de datos sobre la última regla.
- Saber si el feto está muerto o no.
- Determinar con exactitud la presentación fetal.
- Un parto no se provocará nunca en una primípara

Algunos profesionales, con respecto al parto prematuro, publicaron algunos inconvenientes, los cuales los enumeramos a continuación:

- La dilatación cervical se provocaba por medios artificiales, y los dolores aparecen también artificialmente.
- La utilización de objetos, como punzones, etc., pueden a corto plazo, originar infecciones genitales que posteriormente pasarían al peritoneo, provocando peritonitis.

Los profesionales gaditanos de aquella época, sólo eran partidarios del parto prematuro artificial en casos de hemorragias; pero por regla general se oponían a este tipo de prácticas.

Años después, los médicos de la escuela gaditana , cambiaron en su forma de pensar, con respecto a la técnica del parto prematuro artificial y ampliaron sus indicaciones, es decir, no sólo se utilizaría en los partos con hemorragias, sino también en la estrechez pélvica y en las parturientas no primerizas que en anteriores embarazos le hayan tenido que practicar cesárea o sinfisiotomía o incluso la craneotomía del feto. Además invocaban que para la ejecución del parto prematuro artificial, tenían que haber sido consultados dos profesores, para ver si el empleo de esta técnica era correcta o no.

La gran mayoría de los médicos europeos de aquellos tiempos, defendían la práctica del parto prematuro y coincidían en que, una desproporción pélvico-cefálica a término, morían en el 100% de los casos, mientras que si ejecutaban el parto artificial prematuro, las posibilidades de vida del feto aumentaban en un porcentaje enorme, ya que era totalmente viable a los ocho meses de gestación pero para efectuar esta técnica, tenían que tener perfectamente estudiado los diámetros pélvicos y cefálicos.

Para la realización del parto prematuro artificial, se emplearon tres técnicas: la primera consistía en la introducción en el cérvix de una esponja que a las 24 horas se retiraría, y a continuación se introducía un instrumento llamado de BUSCH, para provocar aún más la dilatación del cuello e inducir las contracciones uterinas; una variante de esta técnica se publicó en una revista médica editada en Cádiz.

Esta, consistía en la introducción de una esponja en el cérvix y otra en vagina, provocando el comienzo de las contracciones, y para aumentarlas en intensidad y duración, se empleaba el centeno atomizado.

La actuación directa sobre la membrana de la bolsa de las aguas rompiéndola, es otra de las técnicas descritas para provocar el parto prematuro saliendo gran cantidad de líquido amniótico y comenzando acto seguido las contracciones, posteriormente se daba centeno atomizado.

Otro autor empleaba la técnica de romper la bolsa de las aguas mediante el dedo índice, no empleando ningún instrumento quirúrgico.

La tercera técnica para iniciar un parto artificial prematuro, consistía en la introducción de dos o más dedos, lo más adentro posible de la vagina haciendo una comprensión fuerte sobre el coxis, produciendo una sensación de distensión lo que inducía el aumento de las contracciones uterinas.

Por esta época, apareció un artículo en una revista médica que exponía el caso de una señora con partos prematuros naturales, naciendo todos los fetos muertos; algunos médicos pertenecientes a nuestra Facultad de Medicina, estudiaron este caso y no encontraron ninguna etiología que produjera los partos prematuros con fetos muertos.

Otro apartado de este punto, son los partos con presentaciones distócicas en uno de los casos estudiados, el feto presentaba en principio, el hombro derecho y el brazo fuera de la vulva, dos médicos intentaron la extracción de nalgas, pero fue inútil; con posterioridad se le produjeron contracciones intensas y frecuentes provocando la versión natural del feto que DEUMAN de Londres denominó "evolución expontánea del feto"; este Dr. "ha creido que, cuando el feto presentaba desde luego el brazo o el hombro, iba después tornándose sobre su eje por sus propias fuerzas, hasta que al cabo, entraban las nalgas en la cavidad de la pelvis y hacían retroceder al útero la parte originalmente presentada"; pero el Dr. DOUGLAS no era partidario de esta teoría "que no es el feto el que ejecuta por sí mismo esta evolución, sino que el mero impulso extraordinario de la fuerza uterina le expele en una posición doblada".

En otro manuscrito, se describe la actuación de una distocia por desproporción pélvico-cefálica, en la que el feto situó su fontanela anterior sobre la fosa cotiloidea izquierda, y la posterior en la sínfisis sacro-ilíaca derecha, y al estar la cabeza excesivo tiempo en esta situación, el vértice de la misma hizo un hematoma, lo que hoy se conoce por Caput Sucedaneum, además, la rigidez y consistencia de los ligamentos y cartílagos que unen los huesos de la pelvis añadía un inconveniente más a este parto distócico, que en un principio dejaron los tocólogos que evolucionase per sé. Pero al no ser esto posible, procedieron a la extracción del feto por medios artificiales, es decir, "con una espátula ordinaria hizo la sección del cráneo en la parte media de la sutura longitudinal; rompió las meninges en el mismo sitio, vació la masa medular del cerebro, aproximó los huesos del cráneo, e hizo entonces la extracción con las manos sin auxilio de instrumentos". Posteriormente hizo la introducción repetida de las manos y la extracción violenta de la cabeza, sin dirección racional y metódica y sin auxilio de instrumentos, fueron a mi parecer, las causas de muchos accidentes consecutivos".

En otra desproporción pélvico-cefálica, el feto había descendido al estrecho inferior y coincidía el diámetro antero-posterior de éste con el postero-anterior de la madre, colocándose la cara sobre el sacro y el occipital sobre el pubis; se esperó unos días a ver si el parto se desarrollaba de forma natural, pero no siendo así, se pasó a la extracción artificial, y el primer paso fue la separación de la sutura de los huesos propios del cráneo para producir un acabalgamiento esta maniobra reducía considerablemente los diámetros cefálicos, el feto estaba muerto horas antes y a diferencia del anterior que se empleo el fórceps para la extracción, con lo que no se produciría complicaciones secundarias.

En otro parto distócico, el feto presentó el brazo derecho y la cabeza en diámetro antero-posterior y al darle a la última un giro pequeño con la mano, se consiguió que la cabeza girase oblicuo izquierda, lo que provocó el parto a los pocos minutos, naciendo el feto vivo pero con parálisis braquial.

En la presentación braquial que asistió el médico OLOZAGA, éste intentó la versión interna del feto sin resultados y entonces procedió a hacer tracciones continuas e intensas con el fórceps aplicado al cuello fetal.

Como se ha podido observar en las presentaciones distócicas que se quedaban enclavadas, los doctores de aquel tiempo, solían acogerse a las aplicaciones del fórceps como técnica favorita, aunque el feto naciera muerto y eran pocos los que practicaban la extracción del feto sin este instrumento.

Pero había distocias un tanto específicas que se daban en los fetos hidrocéfalos: los cuales tenían una osificación de las suturas que les impedía el acabalgamiento de los huesos craneales para reducir el diámetro de la cabeza a la hora del parto. En los casos que el diámetro mayor de la cabeza fetal encajaba en el menor de la pelvis materna o en las partes blandas, y en los casos que la madre tenían una mala conformación ósea de la pelvis, se producía un enclavamiento de la cabeza fetal.

Cuando existían algunos de estos problemas, se ponía a la enferma acostada con la pelvis más alta que el tronco, intentándose provocar el desenclavamiento de la cabeza, mediante la presión que ejercía con la mano en dirección al abdomen, pero cuando fallaba la técnica mencionada, no quedaba más remedio que hacer una craneotomía, siendo "esta operación el último recurso de la facultad para salvar la madre". Esta era una intervención de difícil ejecución ya que era necesario "la entrada y salida de instrumentos por unas partes tan estrechas, es necesario llevarlos siempre al abrigo de los dedos a fin de no causar daño a la parturienta".

La técnica de la craneotomía se hacía con la enferma acostada, con los muslos y piernas dobladas; se tomaba el trocar y se hacía la punción del cráneo del feto, posteriormente se tomaban las tijeras curvas con la que se hacía una incisión longitudinal de los segmentos y huesos desde la zona puncionada hasta el sacro, acto seguido se cogían las

tenazas y con éstas se iban atrapando los restos de huesos craneales que había dejado seccionado previamente con las tijeras, quedando un hueco en el cráneo, por donde se conseguía desalojar el cerebro quedando reducida de tamaño la cabeza y acto seguido se hacía la extracción de la zona craneal y demás partes del feto.

La anomalía de implantación fetal más frecuente, es el embarazo extrauterino, que en aquella época eran fácilmente confundibles con tumores abdominales, llegando a veces a poner en peligro a la enferma, practicándole una laparotomía para hacer el diagnóstico diferencial, aunque la mayoría de los extrauterinos alternaban zonas de consistencia líquida con zonas más sólidas. Cuando se realizaba el tacto, se apreciaban claramente partes fetales (cabeza, brazo, etc.).

En otras ocasiones, el embarazo ectópico se manifestaba por una sintomatología muy florida: rostro pálido, sed, abdomen voluminoso, a la exploración: cuello uterino no doloroso, no había dilatación de éste, el útero estaba aumentado de tamaño, pulso arrítmico y débil, hasta que todo esto terminaba en un "síncope incompleto que duró algunos minutos". Cuando se le practicó la autopsia se pudo apreciar que en la fosa ilíaca izquierda había un embarazo extrauterino, probablemente implantado en trompa, y esta se rompió cuando el feto fue creciendo, originando un gran hematoma abdominal.

Don NICOLAS DE BETANCOURT, que era académico corresponsal de la Real Academia Médico-Quirúrgica de Cádiz, recogió un caso muy curioso, el de una señora que llevó un embarazo extrauterino en su interior durante 40 años y se descubrió de forma casual en la autopsia, esta se realizó porque los médicos querían corroborar si la causa de la muerte había sido por disentería o no. La señora, las única molestia que presentó fue una ligera sensación de peso en su lado derecho, acompañado en ocasiones de un pequeño dolor; cuando se le practicó la autopsia, se observó en el hipocondrio derecho, una bolsa perfectamente cerrada con un color blanquecino, parecido a la nata; al seccionarla, se apreció un feto perfectamente formado, siendo teoricamente viable y no tenía ningún signo de putrefacción, por lo que Betancourt se preguntó: "¿cuáles han sido pues los agentes o circunstancias particulares capaces de impedir que haya sufrido el feto aquellas descomposiciones y nuevas combinaciones que ocurren ordinariamente en la putrefacción que sigue a la muerte?". Don Nicolás opinaba que "nunca llegó a extinguirse la vitalidad en dicho feto mientras existió la madre; aunque el modo del principio vital se ejerciese en él diferentemente de lo ordinario ya que existió la circulación de la sangre hasta el término mismo de existencia de la madre, verificándose probablemente dicha circulación de los intestinos y peritoneo al feto, y retornando de éste a aquellos por las adherencias del quiste".

A finales de la primera mitad del S.XIX, aparece en una revista médica gaditana, la primera clasificación de los embarazos extrauterinos que se dividían en tres tipos:

- Tubáricos
- Abdominales
- Intestinales

La etiología del embarazo extrauterino abdominal se le atribuyó al semen del último coito que caía por la apertura falopiana, alojándose en la cavidad abdominal y cuando el feto llegaba a término se producía la muerte y originaba un cólico intestinal; además se producía un desarrollo importante de los órganos genitales. Según el parto se clasificaban en dos:

- Abdominal tubárico
- Mixto abdominal.

Don JOSE FERNANDEZ CRUZADO , también socio corresponsal de la Real Academia, recoge un caso similar al anterior, pero el embarazo no era extrauterino y la duración del mismo sólo fue de 6 años, a diferencia del caso anterior. En la autopsia se descubrió un útero gestacional, con un feto en su interior sin signos de corrupción y de aspecto monstruoso, ya que no tenía ningún indicio de frente, ojos, boca, mentón ni cuello, este feto se intentó conservar, pero en cuarenta y ocho horas se descompuso al entrar en contacto con el medio ambiente, por lo que Cruzado, opinaba que el útero fue el que salvó de la putrefacción al feto.

Otro caso curioso, dentro de los embarazos que se desarrollaban de una manera anómala es uno que, tras haber sido estudiado por su autor y analizado por nosotros, llegamos a la conclusión siguiente: este embarazo de una duración de nueve años, era extrauterino y tras abcesificarse, produjo una fístula útero-rectal, de ahí que se expulsaran los restos fetales, tanto por vagina como por recto.

Otra enferma presentaba todos los síntomas del embarazo, hasta que un día entró en schock, con todos los síntomas de aborto, pero lo curioso del caso es que el feto no fue expulsado por vagina sino por la boca a través de un vómito, con posterioridad se le practicó la autopsia y se observó que la enferma tenía una fístula recto-vaginal.

El diagnóstico y el tratamiento de las amenazas de abortos en aquella época era muy semejante a lo que se hace en la actualidad. Se basaban para el diagnóstico en dos prácticas fundamentales, que eran:

1.- El tallo vaginal, donde se apreciaba que el orificio cervical externo estaba abierto.

2.- La sintomatología: se observaban dolores abdominales, salida de flujo amarillento, etc.

El tratamiento empleado era básicamente el mismo que en la actualidad, es decir, reposo.

Tenemos recogido un caso curioso de embarazo tetragemelar en el que se produjo un aborto de dos meses, mientras que los otros tres llegaron a término, notándose la enferma a los dos meses de gestación, los síntomas del aborto antes mencionado, es decir: hemorragia, dolor, etc., y los médicos invocaron que el aborto se había producido "por no poderse contener en el útero", o “porque la naturaleza provida, no pudiendo prestar a los órganos elaboradores y conductores del material nutritivo la acción tan enérgica y grande, necesaria para el desarrollo de tantos seres, sacrificara uno luego que se vió sobrecargada, por asegurar la ecsistencia de los demás hasta su alumbramiento feliz".

Otro tema que preocupaba en aquella época, eran las hemorragias en el periodo gestacional, que la dividían en tres:

(a) Durante el período gestacional
(b) Durante el parto
(c) Durante el puerperio

Si ocurre la hemorragia, en los primeros cuatro meses, no peligra la integridad física de la madre y lo que se producía con frecuencia era un aborto, de ahí que las hemorragias no cesaban hasta que se producía el total desprendimiento y salida del feto, lo que facilitaba que el útero volviera a su tamaño normal, produciéndose el cierre de la luz de los vasos que estaban en contacto con la placenta; pero cuando la hemorragia se producía en los últimos meses del embarazo, se consideraba peligroso, tanto para la madre como para el feto, sin la actuación profesional de un médico, el problema se agudizaba llegando el feto y la madre a un estado crítico e incluso a la muerte, esto dependía en un mayor o menor grado del desprendimiento de la placenta y cuyo tratamiento fue la extracción rápida del feto y taponamiento.

Cuando la hemorragia se establecía durante el parto, podía ser funesta para la madre, a no ser que se extrajera el feto. Pero también podía haber peligro de hemorragia cuando el feto salía de forma espontánea y el útero hacía una atonía, siendo la pérdida de sangre continua , en este punto se incluyen las placentas previas, ya que antes del parto se producían hemorragias que se acompañaban de dolor.

Mediante el tacto se diagnosticaba la placenta baja u oclusiva y el tratamiento que se utilizaba era hielo machacado sobre el hipogastrio para intentar acelerar el parto.

Algunos autores pensaron que los vasos de la placenta eran continuación de los vasos del cordón; otra teoría, invocaba que los cotiledones de la placenta se "imprimian" en el endometrio y los vasos eran ramificaciones de los uterinos.

Otros creían que el único vínculo que había entre la placenta y el útero era una membrana que envolvía a la primera; además, la placenta se nutría de sangre por absorción a través de los poros del útero, cuando se desprendía la placenta y el útero no se contraía, se producía la hemorragia, y el tratamiento que se indicaba era la extracción artificial del feto, previa ruptura de la bolsa de las aguas, con esta práctica casi siempre se salvaba la madre y en rara ocasión, el feto.

Otro tipo de hemorragia es la que se producía después del parto. Se estudiaron causas por las que el útero en el postparto permanecía inerte, estas hacían referencia a la falta de fuerzas de la puérpera, o a las adherencias escirrosas o alguna otra etiología que no permitía a esta víscera contraerse cuando salía la placenta, produciendo una atonía , esta última patología se solucionaba introduciendo la mano dentro de la matriz y desprendiendo manualmente la placenta.

También se hacía referencia a las hemorragias puerperales internas, que se producían como consecuencia de una contracción espasmódica del cuello del útero, que no permitía la salida de la sangre ni de la placenta, esto hacía que se acumulase más cantidad de sangre en la cavidad uterina, aumentando ésta de tamaño y produciendo una mayor apertura de la boca de los vasos uterinos que estaban en contacto con la placenta.

El tratamiento que se utilizaba para la patología antes referida, era la aplicación de compresas impregnadas en agua fría, lo que producía vasoconstricción de los vasos uterinos; también se podía administrar el agua fría por medio de enemas, de inyecciones uterinas o introduciendo en vagina compresas con agua fría; pero la aplicación del frío no se podía utilizar indefinidamente, es decir, cuando después de este tratamiento no se experimentaba ningún cambio clínico, se cambiaría éste por medicamentos de propiedades opuestas.

También se utilizaría en esta complicación el opio; éste produciría únicamente la relajación de la enferma, y se completaría el tratamiento con el postural; otros médicos utilizaban el Secale a dosis de 6 gramos, que se administraría cuatro veces al día, si esta posología no diera resultado, se aumentaría la dosis hasta 9 gramos, lo que provocaría contracciones uterinas para expeler la placenta , y prevenir una nueva aparición de la hemorragia postparto.

Había que favorecer la depresión gradual del útero en el momento de la expulsión del feto, y cuando la cabeza del mismo estuviera fuera, se esperaraba a que se produjera otro dolor para efectuar la extracción íntegra del feto. En otras ocasiones se utilizaba la administración de cornezuelo de centeno, administrándose un cuarto de hora antes del parto.

Otra complicación que se podía producir en el momento del parto, es la ruptura uterina, esta tenía una sintomatología vegetativa: dolor agudo en el abdomen, respiración entrecortada, taquicardia, oliguria, etc. A la palpación abdominal se apreciaba: lateralización de la matriz, palpándose también partes fetales, al tacto vaginal: el cuello aparecía en forma de botella y además se palpaban las partes que presentaba el feto. El tratamiento de esta patología se hacía mediante sangría, sustancias calientes a cucharadas, además de fricciones con pomada de belladona en el cérvix, otros, empleaban cornezuelo de centeno. La etiología más frecuente de las roturas uterinas era el aborto previo cuando las contracciones eran intensas y rápidas, advirtiendo el autor, “que las matronas a la más mínima duda deben de llamar al médico para evitar esta patología”.

Un caso raro aparecía en una revista médica de nuestra ciudad, en la cual se describía un parto realizado a una señora a la que con posterioridad se le revisó el cuello uterino, palpándose dos orificios, uno por el que asomaba la placenta y otro por donde aparecían membranas envolventes del líquido amniótico, es decir
había otro feto, cuando parió éste, se expulsaron las dos placentas llegando el autor a la conclusión de que había un útero doble y ambos hemiúteros estaban ocupados por un feto, previamente al parto, se le hizo una palpación abdominal apreciándose el fondo uterino en la parte derecha llegando hasta el tórax mientras que en la región izquierda, no se eleva más de la zona periumbilical.

También se hacía una descripción de una enferma que convulsionó en el momento del parto, produciéndole trastornos mentales, lo que se denominó "ECLAMPSIA EPILEPTIFORME", afrontando el autor el problema, hizo una sangría a modo preventivo para espaciar los ataques, y acto seguido resolvía el parto con los fórceps, desapareciendo la sintomatología.

Durante el puerperio se producían una serie de complicaciones, las más frecuentes durante la primera mitad del siglo XIX, eran las desgarraduras del periné, problema que hoy ocurre con mucha menor frecuencia, debido a la realización de la episiotomía, esta complicación producía a veces prolapsos de útero o rectoceles, originando estreñimientos y escapes involuntarios de gases intestinales.

Entonces había dos técnicas para la desgarradura del periné: dejar que cicatrizara por segunda intención o suturar la desgarradura y dar tratamiento antiinflamatorio, acto seguido se introducía una sonda en el recto para poder administrar por ahí, agua con jabón, produciendo la salida de las heces sin dañar la cicatriz .

Otra complicación puerperal frecuente en aquella época, eran las peritonitis, llamadas también calentura puerperal, que tenía un índice de mortalidad alto, decían que las causas más frecuentes eran: la supresión de los loquis y la leche, “las influencias metereológicas de la constitución morbosa reinante”, ésta última complicación daba una sintomatología que consistía en frío fiebre, sed, oliguria, diarrea, ansiedad, dolores en región uterina y a veces podía afectar también al encéfalo y al aparato digestivo, llamándole a esta nueva complicación gastro-encefalítis. El tratamiento que se empleaba era la aplicación de sanguijuelas, dieta rígida, suero y fomentos emolientes tibios.

Las depresiones puérperales, denominadas en aquella época como manía puerperal, debido a la separación obligada del niño de la madre cuando la madre no podía criarlo. El tratamiento empleado fue el baño templado sangrías y frío en la cabeza; desapareciendo los síntomas con el tratamiento, pero una señora que padecía esta patología le quedó como secuela una paraplejia, que Dubois curaba "cauterizando los dos lados del raquis".

Tenemos recogidos algunos casos de complicaciones producidas por los médicos, es decir, de origen Iatrogénico, originando dolores agudos de estómago, calambres en brazos y piernas; estos síntomas se produjeron por la prescripción de una dosis elevada de una sal neutra muy potente; como moraleja de este caso, el autor del mismo dice: "se debe culpar menos la actividad propia de la sal que su empleo inoportuno".

Otra causa de iatrogenía es la administración en el preparto de centeno atomizado para que las contracciones uterinas se intensificaran en caso de atonía uterina, produciendo posteriormente, una ruptura uterina que ya hemos comentado, de ahí que el autor de este artículo recomendara no dar este medicamento hasta después de haberlo reflexionado mucho.

AUDONARD, Farmacéutico de Bercieres, investigó en los casos de envenenamiento, para ver si el veneno pasaba o no al feto y comprobó que las sales no sólo se encontraban en el feto sino también en la placenta y en el líquido amniótico.

Las flebitis que se daban en el puerperio eran relativamente frecuentes; se producía una inflamación de las venas uterinas, difundiéndose una "flogosis venosa que podrá propagarse no solamente a una parte sino a la totalidad del sistema venoso", produciendo, según el autor, unas modificaciones en la morfología sanguínea, que originabn una patología intestinal.

Los embarazos múltiples no eran muy creídos por las personas de aquella época, Laso de la Vega dice: "sobre la fecundidad de ciertas mujeres se nos han transmitido muchas patrañas, apenas habrá quien ignore algún caso de partos de cuatro, seis o más criaturas a la vez; y aún en Cádiz se cita una familia de la que se contaban poco a siete hermanos nacidos de un parto. Yo no puedo decidir sobre la verosimilitud o incertidumbre de este suceso, aunque sería facilísimo de investigarlo".Nosotros hemos recogido dos casos de trigemelos, concretamente uno de ellos era de Josefa Triguero, que vivía en la calle de los Carros nº 97, pariendo primero un feto vivo, de sexo varón y posteriormente parió dos hembras cada una con placenta independientes. El otro caso fue de Antonia Gallardo que vivía en la calle Consolación nº 100, que dio a luz primero a una hembra, después nació un varón muerto y el tercer feto fue una hembra.

En el parto de cuatrigemelos que tuvo doña Catalina González, todos los fetos murieron, pero lo digno de reseñar en este caso, es que después de los cuatro partos, decía la enferma que sentía algo en el interior del útero, al cabo de algunas horas se extrajo una "mola carnosa" de gran tamaño a la que precedió un coágulo de sangre de gran magnitud y "según pareció, se presentó varias veces a otra mola en el orificio del útero, pero no se consideró pudiera existir un concurso de tantos fetos".

Dentro del apartado "malformaciones congénitas", hemos recogido tres casos; todos eran monstruos y pasaremos a hacer una somera descripción de cada uno de ellos.

El primero fue un feto sin nariz y con un ojo en la frente, y en vez de boca, tenía un agujero redondo, poseía además un tórax, dos abdómenes y ocho extremidades, cuatro superiores y cuatro inferiores, además de cuatro riñones con sus uréteres correspondientes que desembocaban en dos vejigas y se apreciaban dos úteros con sus ovarios correspondientes, sus trompas y ligamentos, cuellos y vaginas que terminaban en la vulva, este malformado lo parió Doña Juana de Aranda y Coronel, natural de la ciudad de Granada.

Doña Antonia Fernández parió dos fetos monstruosos que estaban unidos por la parte inferior del vientre que era común a ambos y con un sólo ombligo, en un flanco del abdomen estaban situadas las caderas con los órganos sexuales femeninos, apreciándose un órgano semejante al útero, con dos especies de cuernos que asemejaban a las trompas de Falopio y en el extremo de estas aparecían órganos similares a los ovarios; las piernas y los pies de ambos estaban totalmente unidos, pareciendo que sólo tenían dos miembros inferiores.

El médico BERNAL MUÑOZ, describió un parto gemelar que tuvo una "morena libre, el día 8 de Octubre de 1818, en la Calzada de San Luis Gonzaga", uno de los fetos era normal, y el otro fue un malformado, cuyo tórax era semejante al del hermano; con su brazo derecho y su mano desproporcionados de tamaño y con dos dedos; el otro miembro superior era un muñón carnoso; en el pubis, había tres tumores, dos laterales y uno en medio de los dos que se parecía a un clítoris inflamado, las extremidades inferiores salían de los lados del pubis, no tenía ni orificio ni nalgas.

El profesional reseñado, hace algunas consideraciones sobre la vida a propósito del caso expuesto anteriormente, e invoca que todo ser vivo tiene dos vidas, una animal y otra vegetal, y llega a la conclusión de que el feto tiene vida vegetal.

A finales de la primera mitad del S. XIX, se hicieron las primeras y rudimentarias estadísticas sobre los partos que se realizaron en la Facultad de Medicina de Cádiz, desde el uno de Octubre de 1844 al 30 de Septiembre de 1845; éstas arrojaron los siguientes datos: de 57 partos, 38 fueron varones y 19 hembras; en el primer parto de Febrero, tuvo como complicación una hemorragia postparto por engatillamiento de la placenta.

En la Revista Médica Gaditana, apareció un estudio sobre las diferencias entre las presentaciones de occipucio y de cara; en la primera, el occipucio del feto se presentaba en la región sacra y en la de cara, el mentón fetal se sitúaba en la zona posterior de la pelvis; si utilizaran el fórceps e hicieran la rotación en estas presentaciones, pudiera ocurrir que el cuerpo no girara a la vez y se produjera una torsión del cuello, originando la muerte; esto se evitaba "llevando atrás la parte que mira a la mitad posterior de la pelvis".

Cuando el mentón era posterior y presentaba la cara al estrecho inferior, el diámetro mento-occipital era el más grande, por lo tanto no podía franquear el estrecho inferior, en consecuencia había que cambiar mediante el fórceps el diámetro y convertirlo en traqueo-occipital, facilitando esta presentación la extracción del feto.

CHAYLLY opinaba, que el fórceps debía aplicarse en la presentación últimamente mencionada de la siguiente forma: la rama izquierda en la sínfisis sacro-ilíaca izquierda y la rama derecha a la altura de la cavidad cotiloidea, por lo tanto la rotación se debe de hacer de izquierda a derecha y no más de un cuarto de giro para no ahogar el feto.

Los profesionales gaditanos y a su cabeza, AZOPARDO estaban de acuerdo con CHAYLLY en el descenso de la calota fetal en la presentación de cara, además, los doctores de nuestra ciudad decían: "imitar en lo posible la marcha de la naturaleza en la duración, en los movimientos, en las rotaciones, en todos los actos que comprenden de esta función tan difícil como importante".

A continuación pasamos a describir la forma de empleo y aplicación de algunos instrumentos tocúrgicos que se utilizaban en aquella época:

1.- TEREBELUM DE DUGES: Este aparato actuaba efectuando dos funciones, una de presión y otra de rotación, lo que permitía atravesar el cráneo y tirar de él para extraer el feto, pero este aparato no era fácilmente aplicable, ya que la cabeza fetal, cuando se situaba en el estrecho superior no se fijaba sino que hacía un movimiento de peloteo, además, existía un instrumento, que por aquella época no se había comprobado su efectividad y que era derivado del TEREBELUM; estas eran las grandes tijeras curvas de Duges.

2.- CEFALOTRIBO DE BAUDELOQUE: rompe el cráneo en un sentido y lo aplanaba en otro sentido; se aplicaba en los laterales de la pelvis aplastando el cráneo de derecha a izquierda, y por tanto, aumentaba el diámetro sacro-pubiano de la cabeza fetal, produciendo una desproporción pélvico-cefálica entonces se pensó aplicar el cefalotribo, ubicando una rama en pubis y otra en sacro, y entonces aumentaría el diámetro parieto-parietal, produciendo lesiones en las partes blandas de la mujer; por estos inconvenientes se puso en duda la aplicación de este instrumento.

3.- FORCEPS SIERRA: Se compone de tres partes fundamentales:

(a) Era un fórceps normal, que en su cara interna tenía unos tubos aplanados opuestos en sentido, el tubo interno es el conductor de la lámina de acero portadora de la sierra, el extremo opuesto al revés, aloja una cadeneta.

(b) La cadena dentada como sierra en su parte media en extensión de ocho pulgadas, provista de sus mangos transversales de los que uno se puede desenganchar, ésta pasaba por la abertura superior de dos láminas de acero, las cuales penetraban en los tubos interiores y los conducían entre las cucharas del fórceps.

(c) La tercera parte era "una llave larga acanalada con cuello; éste se introducía en un agujero que se encontraba en la eminencia, engranando con los dientes de la lámina conductora.

Las indicaciones para la aplicación del Fórceps Sierra son:

- Imposibilidad para parir.
- Que hubiera dilatación cervical.
- Que se hubiera roto la bolsa de las aguas.
- Que presentara la cabeza fetal.

La parturienta debía estar con las caderas al borde del colchón, con los muslos y piernas dobladas y separadas, con dos ayudantes sujetando las rodillas en abducción; ésta es la posición correcta para la aplicación de este aparato al que se le untaba un líquido grasiento.

La aplicación de este fórceps se hace "insinuando primero la rama macho por el lado izquierdo de la pelvis, llevándola a la mayor profundidad posible; un ayudante lo sostiene mientras se coloca la rama derecha. Articulado en seguida el fórceps, se hacen algunas ligeras tracciones para asegurarse de su buena aplicación y saber la resistencia de la cabeza". Posteriormente se introducían las láminas conductoras sobre los cilindros y el ayudante cogía el mango de la llave y rotándola lentamente sobre su eje, daba movimiento a la sierra; una vez terminada la sección, se desenganchaba el mango de la cadeneta, quitándose previamente la llave.

4.- ASA DE BALLENA: Se solía utilizar cuando la presentación se hallaba en el estrecho inferior, correspondiendo el mentón a la sínfisis sacro-ilíaca derecha y el occipucio a la cavidad cotiloidea izquierda, ósea en la posición llamada occipito-anterior izquierda; entonces, se introducía guiada por los dedos de la mano izquierda la rama correspondiente a la parte lateral derecha del feto colocándose esta en la mandíbula inferior, pero había que sortear un obstáculo que era el cérvix, por lo tanto se realizaba una incisión en la parte lateral izquierda del rodete del cuello uterino.

Una vez realizada esta maniobra, se facilitaba la dilatación cervical entonces se tiraba del asa de ballena, produciéndose la extracción de la cabeza fetal.

Dentro de la obstetricia de esta primera mitad del S. XIX, analizaremos el subapartado de la cirugía obstétrica, y dentro de éste, la cesárea, que comenzó a realizarse en el periodo de tiempo que nos ocupa. La técnica de esta intervención en aquellos años, era muy similar a la que realizamos en la actualidad, teniendo en cuenta que esta intervención es actualmente cotidiana, debido a la anestesia.

Cuando había una presentación distócica, o una desproporción pélvico-cefálica y no se podía utilizar el fórceps, se empezó a realizar la cesárea acostando a la enferma en el borde de la cama y haciéndole una incisión que iba desde el ombligo hasta la sínfisis púbica, llegando a la cavidad abdominal donde aparecía el útero, al que hacían una incisión longitudinal, posteriormente se encontraban con las membranas de la bolsa de las aguas, se incidía sobre ellas y se extraía el feto.

Con posterioridad se daban puntos en la incisión uterina, en los tegumentos y en las paredes abdominales, pero entre punto y punto se dejaba un espacio para que la sangre saliera al exterior y no se acumulara en la cavidad abdominal. Esta intervención producía dos complicaciones con cierta frecuencia:

(a) La hemorragia, que se solucionaba aplicando sobre la herida una esponja con agua fría, además se daba un enema con cuatro gotas de láudano.

(b) La peritonitis, para esta se daba “Ipecacuana y cuatro gramos de Kermes mineral, suspenso en tres olivas de onzas de aceite de almendras dulces con otro tanto de jarabe de goma". Otros optaban por cuatro gotas de láudano.

Lógicamente este tipo de intervención quirúrgica tenía profesionales a favor y en contra; los contrarios a estas prácticas se hacían dos preguntas: ¿por qué no se intentó la sección del cuello uterino? ¿por qué no se hizo la embriotomía?, pero los partidarios a esta intervención invocaban que:

- La sección del cuello habría sido inútil, ya que generalmente el cuello se haya dilatado.
- El estado tetánico del útero, sólo permitía la realización de la cesárea.
- Las contracciones uterinas son poco frecuentes debido al cansancio de la enferma.

Cuando se producían dolores de partos, y el cuello no se dilataba porque había una obliteración del mismo, decidían hacer lo que en aquella época se denominaba la cesárea vaginal, que consistía en hacer una incisión a nivel de hocico de tenca y llegar hasta el útero, ésta dilataba el cuello uterino y facilitaba la salida del feto por este nuevo orificio. En esta intervención había dos tipos de complicaciones, una era la hemorragia que se solucionaba con facilidad y otra era la altura donde había que practicar el nuevo orificio.

Cuando el cuello cartilaginoso no dilataba al producirse las contracciones se hacían tactos repetidos, comprobándose que este no evolucionaba debido a que su consistencia era de una dureza inusitada, tras fracasar el tratamiento con "fumigaciones emolientes y aplicaciones de pomada opiada", el autor decidió hacer una incisión en el cérvix, administrándose Borax y aplicándole el fórceps, pariendo la enferma con cierta normalidad.

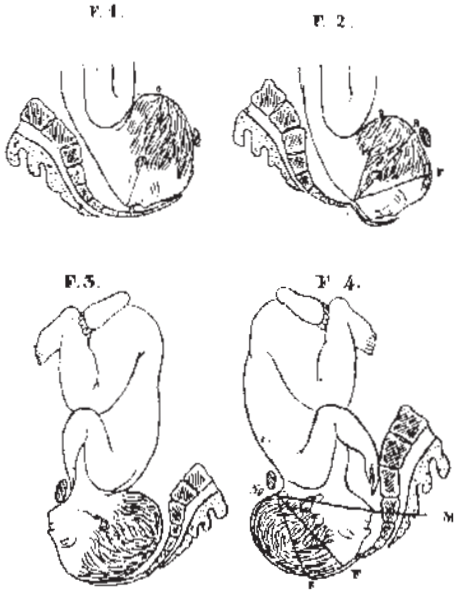


Figura 1. Lamina 1 de las que acompañan al trabajo del Dr. Chally: “Aplicación del forceps en la presentación de la cara y en las posiciones mento-posteriore” inserta en la Revista Médica Gaditana. Es la primera representación gráfica, de carácter obstétrico, que aparece en a prensa médica de Cádiz

Figura 2. Periocal lateral, Regún Vincens Kerz (1760-1829)

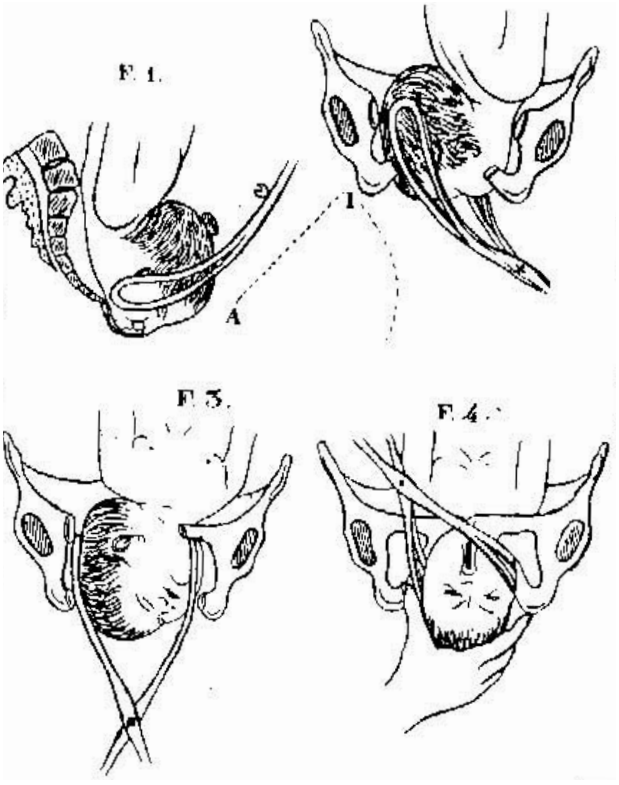
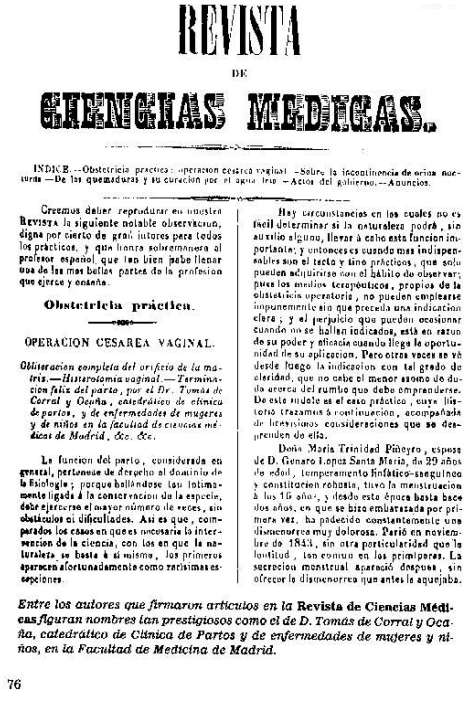


Figura 2.2 Lamina 2 de las que acompañan al trabajo del Dr. Chally: "Aplicación del forceps en la presentación de la cara y en las posiciones mento-posteriore".



REVISTA

DE

CIENCIAS MEDICAS.

INDICE.—Obstetricia práctica: operacion cesarea vaginal.—Sobre la incontinencia de orina nocturna.—De las quemaduras y su curacion por el agua fria.—Actos del gabinete.—Anuncios.

Creemos deber reproducir en nuestra **Revista** la siguiente notable observacion, digna por cierto de grave lectura para todos los prácticos, y que honra sobremanera al profesor español, que tan bien sabe llenar una de las mas bellas partes de la profesion que ejerce y enseña.

Obstetricia práctica.

OPERACION CESAREA VAGINAL.

Obliteracion completa del orificio de la matriz.—Histerotomia vaginal.—Terminacion feliz del parto, por el Dr. Tomás de Corral y Ocaña, catedrático de clínica de partos, y de enfermedades de mugeres y de niños en la facultad de ciencias médicas de Madrid, &c. &c.

La funcion del parto, considerada en general, pertenece de derecho al dominio de la fisiología; porque hallándose tan íntimamente ligada á la conservacion de la especie, debe ejercerse el mayor número de veces, sin obstáculos ni dificultades. Así es que, comparados los casos en que es necesaria la intervencion de la ciencia, con los en que la naturaleza se basta á sí misma, los primeros aparecen afortunadamente como rarísimas escepciones.

Hay circunstancias en las cuales no es fácil determinar si la naturaleza podrá, sin auxilio alguno, llevar á cabo esta funcion importante; y entonces es cuando mas indispensables son el tacto y tino prácticos, que solo pueden adquirirse con el hábito de observar; pues los medios terapéuticos, propios de la obstetricia operatoria, no pueden emplearse impunemente sin que preceda una indicacion clara; y el perjuicio que pueden ocasionar cuando no se hallan indicados, está en ratio de su poder y eficacia cuando llega la oportunidad de su aplicacion. Pero otras veces se vé desde luego la indicacion con tal grado de claridad, que no cabe el menor asomo de duda acerca del rumbo que debe emprenderse. De este modo es el caso práctico, cuyo historia trazamos á continuacion, acompañada de breves considerasiones que se desprenden de ella.

Doña María Trinidad Piñeyro, esposa de D. Genaro Lopez Santa María, de 29 años de edad, temperamento linfático-sanguíneo y constitucion robusta, tuvo la menstruacion á los 16 años, y desde esta época hasta hace dos años, en que se hizo embarazada por primera vez, ha padecido constantemente una dismenorrea muy dolorosa. Parió en noviembre de 1843, sin otra particularidad que la lentitud, tan comun en los primíperas. La secrecion menstrual apareció despues, sin ofrecer la dismenorrea que antes la aquejaba.

Entre los autores que firmaron artículos en la **Revista de Ciencias Médicas** *figuran nombres tan prestigiosos como el de D. Tomás de Corral y Ocaña, catedrático de Clínica de Partos y de enfermedades de mujeres y niños, en la Facultad de Medicina de Madrid.*

76

Figura 3. Revista de Ciencias Medicas

BIBLIOGRAFÍA

1. ALBA, Carlos: Acerca de la primera ovariectomía realizada con éxito en España. Anales de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela, T.V.I. Santiago de Compostela, 1.992. 2.
   BALAGUERO LLADO, Lorenzo: La histerectomía vaginal a través de los tiempos. Medicina e Historia. Barcelona, 1973.
3. DIEPGEN, P: La Medicina en la primera mitad del siglo XIX. Historia de la Medicina. 2ª Edición, 1932.
4. DANON, José: Sobre los inicios de la Medicina Clínica en España 1801-1850. Medicina e Historia, nº 12 (tercera época). Barcelona, 1986.
5. DOÑA NIEVES, Francisco: La especialidad tocoginecológica en la prensa médica gaditana. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, XXIII, T.1 y 2, 1987.
6. FERNANDEZ RUIZ, Cesar: Breve historia de la ginecología española, a través de la historia bibliográfica de la medicina del doctor Hernandez Morejón (1842). Clínica y Laboratorio. LVIII. Zaragoza, 1954.
7. FERNANDEZ RUIZ, Cesar: Una página para la historia ginecológica española. Sesión inaugural del curso académico 1880-81 y discurso del Dr. D. Angel Pulido Fernandez sobre historia de la ovariectomía en España. Toko-Ginecología Práctica, XXI. Madrid, 1962.
8. FERNANDEZ RUIZ, Cesar: Notas para la historia de la tocoginecología española. Toko-ginecología práctica. XXI. Madrid, 1962.
9. CABRERA AFONSO, Juan Rafael: Evolución Histórica de la Escuela Anatómica Gaditana. Tesis Doctoral. Cádiz, 1985.
10. FERNANDEZ RUIZ, Cesar: La ovariectomía realizada en 1861 por primera vez en Asturias por D. Ricardo Mendez-Piedra Casariego, fue la primera practicada en España?. Actas del I Congreso Español de Historia de la Medicina. Madrid, 1963.
11. FERRER, Diego: Esbozo del real Colegio de Ciruganos de la Armada, hasta la fundación de la Facultad de Medicina (Cádiz 1748-1844). Anales de la Universidad Hispalense. XIX. Sevilla, 1959.
12. FERRER, Diego: Historia abreviada del Real Colegio de Cirugía de Cádiz, 1748-1834. Imp. Rubiales. 2ª Edición. Cádiz, 1960.
13. FERRER, Diego: Historia del Real Colegio de Cirugía de la Armada de Cádiz. Cádiz, 1961.
14. FERRER, Diego: Historia del Real Colegio de Cirugía de Cádiz. Servicio de publicaciones de la Universidad de Cádiz, 1983.
15. GRANJEL, Luis: Medicina española contemporánea. Historia de la Medicina española. Barcelona.1962.
16. LAIN ESTRALGO, Pedro: Historia Universal de la Medicina. 7 Vols. Salvat. Barcelona, 1973.
17. LOPEZ PIÑERO, José María: Ciencias médicas básicas y Medicina Clínica en la España del siglo XIX. Medicina moderna y sociedad española. Valencia, 1976.
18. LUQUE Y BELTRAN, Francisco: 1801. El primer Forceps español. Toko-ginecología práctica. XIV. Madrid, 1955.
19. MUÑOZ FERRER, Fernando: Comentarios a un libro de D. Federico Rubio y Galli. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, 1977. T. XIII.
20. MUÑOZ FERRER, Fernando: La faceta obstetrico ginecológica de Francisco Javier Laso de la Vega. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, 1981. T. XVII.
21. MUÑOZ FERRER, Fernando; BANDA y VARGAS, Antonio de la; PETTENGHI ESTRADA, José; OROZCO ACUAVIVA; Antonio: Homenaje a D. Cayetano del Toro en el CXL aniversario de su nacimiento. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, 1982. T.XVIII.
22. MUÑOZ FERRER, Fernando: La obra obstetrico ginecológica de D. Cayetano del Toro. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, 1982. 2 T. XVIII.
23. MUÑOZ DE LA PASCUA, Enrique: La patología de la generación en las observaciones manuscrítas del Real Colegio de Cirugía de Cádiz. Tesis Doctoral. Cádiz, 1984.
24. OROZCO ACUAVIVA, Antonio: Federico Rubio, el gran Maestro. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, 1977. T. XIII.
25. OROZCO ACUAVIVA, Antonio: Francisco Javier Laso (1785-1836). Primer historiador del Real Colegio de Cirugía de Cádiz. Estudio de un manuscrito inédito de 1828. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, 1980. T. XVI.
26. OROZCO ACUAVIVA, Antonio: Francisco Javier Lasso, historiador de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Cádiz. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, 1981. T.XVIII.
27. PAPP, Desiderio: Visión sinoptica de la ciencia del Romanticismo. Dr. Lain Estralgo, Pedro (dir). Historia Universal de la Medicina. T.V. 1973.
28. OROZCO ACUAVIVA, Antonio: Bibliografía Médico-científica gaditana. Ensayo bio-bibliográfico médico, científico y técnico de Cádiz y su provincia. Cádiz. "Casino gaditano". 1981.
29. REQUENA, Alfredo: Una aportación a la Historia de la Medicina española del siglo XIX. Trabajos de la cátedra de historia crítica de la medicina. Madrid, 1934.
30. RICO AVELLO, Carlos: Parteras y Preñadas. Actas del I Congreso español de historia de la medicina. Madrid, 1963.
31. SANCHEZ ARCAS, Ruperto: Historia de la operación de cesárea en España. Edit. Marban. Madrid, 1950.
32. SANCHEZ ARCAS, Ruperto: El parto a través de los tiempos. Madrid, 1955.
33. TENORIO MARTIN, Manuel: Biografía de Manuel José de Porto y Cepillo. Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, 1982. T.XVIII.
34. DEL TORO Y QUARTIELLERS, Cayetano: Programa de un curso teórico-práctico de obstetrícia y enfermedades de las mujeres y de los niños. T.I. Cádiz, 1874.
35. USANDISAGA SORALUCE, Manuel: Apéndice. El Siglo XIX. Historia de la obstetrícia y ginecología en España. Santander, 1944.
36. USANDISAGA SORALUCE, Manuel: La obstetrícia y ginecología durante el romanticismo. IN LAIN ESTRALGO, Pedro (dir). Historia Universal de la Medicina. T.V. 1973.
37. W. BODEMER, Charles: Embriología durante el romanticismo. IN LAIN ESTRALGO, Pedro (dir): Historia Universal de la Medicina. T.V. 1973.

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 hemodiálisis; 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 bifosfonatos) 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 neurógenica. 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, 2C9, 2C19, 2D6 ó 3A4 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 (Ej: verapamilo, diltiazem) e inductores del CYP3A4 (Ej: rifampicina, fenitoina, 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 ó 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 de 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, <1/1000)). 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 fisostigmina o carbacol. Convulsiones o excitación pronunciada: debe tratarse con benzodiacepinas. 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 cardiacas 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-08ANUNCIO**

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.

astellas

Leading Light for Life

Vesicare® 5mg / 10mg

solifenacina

Relájate, la urgencia está controlada [1]

astellas
Leading Light for Life

Vesicare® 5mg / 10mg
solifenacina