

REVISTA  
DE LA  
FACULTAD  
DE  
CIENCIAS  
MEDICAS

fcm

QUITO - ECUADOR

Vol. 11 - No. 3 - 4  
Julio-Diciembre 1986

**REVISTA DE  
LA FACULTAD  
DE CIENCIAS MEDICAS**

**Vol. 11 —No. 3 — 4  
Julio—Diciembre 1986**

**Quito — Ecuador**

**REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

**DECANO**

Dr. Rodrigo Yépez

**DIRECTOR**

Dr. Galo Hidalgo. B.

**EDITOR**

Dr. Patricio López—Jaramillo

**CONSEJO EDITORIAL**

Dr. Víctor Alberto Arias  
Dr. Dimitri Barréto V.  
Dr. Augusto Bonilla B.  
Dr. Jaime Breilh P.  
Dr. Carlos Guarderas R.  
Dr. Fernando Sempértegui O.  
Dr. Alcy Torres C.  
Dr. Rodrigo Yépez M.

**DIAGRAMACION**

Editora Eugenio Espejo

Impresión: Departamento de Publicaciones, Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad Central del Ecuador.

**REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
VOLUMEN 11 (3-4) 1986**

Página

INFORMACION A LOS AUTORES ..... 117

**Detección y descripción de la Onchocerca Volvulus** ..... 121

D. H. Stone, R. H; Guderian H., J. Proaño S. y M. A. Herdoiza V.

**Amebiasis Fulminante** ..... 131

S. Tello de Cueva y G. Hidalgo B.

**Intoxicación por fósforo blanco. Lesiones hepáticas** ..... 137

F. Bustamante R., G. Hidalgo B., C. Arroba y G. Ayala

**Incidencia de enfermedad trofoblástica en el Hospital  
Gineco Obstétrico "Isidro Ayora" en 1983** ..... 145

V. Terán V., A. Calle M., M. 'Mendoza V., C. Domínguez Z.,  
C. Alvarez y J; Zapata

**Los Indicadores del transporte de hierro corporal en  
escolares de Quito** ..... 149

R. Estrella., S. Hercberg., E. Estévez., P. Galán., M. Dávila.,  
A. Calle., P. Muñoz., L. Vergara., E. Altamirano., G. Fuenmayor.,  
J. Rosemberg., E. Villacis., G. Maggi. y R. Yépez.

**Hallazgos citogenéticos en veintidós trastornos  
hematológicos preleucémicos y leucémicos** ..... 157

C. Paz y Miño

**Carcinoma del cérvix durante el embarazo** ..... 163

A. Jjón L.

**Anormalidad del periné en el recién nacido** ..... 175

C. Ordóñez C.

**Incidencia del parto prematuro en el Hospital  
Isidro Ayora** ..... 179

A. Calle M., M. Mendoza V., C. Domínguez Z. y V. Terán V.

## INFORMACION A LOS AUTORES

La Revista de la Facultad de Ciencias Médicas es una publicación oficial de esta Institución que está dedicada a la difusión de trabajos científicos en el área de las Ciencias Médicas. Publica trabajos en idioma castellano, de profesores y estudiantes de la Facultad de Medicina y otros autores, previa aprobación del Consejo Editorial. La Revista consta de un volumen anual, formado por cuatro números.

La Revista publica: editoriales, trabajos originales, casos clínicos o resúmenes de sesiones clínico-patológicas, artículos de revisión, estudios teóricos o ensayos referidos a las ciencias médicas, trabajos de educación médica, comentarios bibliográficos.

Los trabajos que se envían deben ser inéditos y la decisión de aceptación para publicación la realiza el editor en base a la recomendación del Consejo Editorial. El Consejo Editorial se reserva todos los derechos de programación, impresión o reproducción, total o parcial de los trabajos que reciban dando la información correspondiente a los autores.

### Forma y presentación de los artículos

Los artículos y toda correspondencia deben ser enviados a:

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas  
Instituto de Investigaciones  
Facultad de Ciencias Médicas  
Iquique y Sodiro s/n  
Quito—Ecuador

El manuscrito debe ser presentado en el siguiente orden, con las páginas numeradas consecutivamente a partir de la página del título.

### Página del título.

a) Título; b) Nombre completo de los autores; c) Nombre y dirección de la(s) institución(es) donde el trabajo fue realizado; d) Auspicio financiero.

### Resumen

Debe ser presentado en página separada, de no más de 300 palabras; debe contener datos precisos y claros que presenten el problema, el proceso experimental, los resultados y conclusiones. No podrá contener tablas, figuras o notas.

### Introducción

Debe ser mencionado el propósito del trabajo, la relación con otros artículos publicados, y los objetivos de la investigación. No se recomienda una revisión extensiva de la literatura publicada.

### Materiales y Métodos

Debe darse la información suficiente, en el texto o por citas de la literatura, que permitan que el trabajo pueda ser repetido; debe contener la metodología, la descripción de los materiales, técnicas, etc., utilizados.

## Resultados

Deben ser presentados en forma clara y concisa. Las tablas y figuras deben ser utilizadas solamente cuando sean necesarias para una efectiva comprensión de los datos.

## Discusión

El propósito de la discusión es la de interpretar a los resultados y relacionarlos con los conocimientos existentes.

## Agradecimiento

Si es necesario, un breve agradecimiento puede realizarse por la asistencia técnica y de colaboradores.

## Referencias bibliográficas

Deben ser mencionados en el texto, según el orden de aparición, con números arábigos entre paréntesis. El listado de referencia se presentará numerado y completo. La forma de redacción debe ajustarse al siguiente modelo:

**Revista:** Apellido del autor (coma). Iniciales del nombre del autor (punto, dos puntos). Título del artículo (punto). Nombre de la revista o abreviatura de la misma subrayada (coma). Volumen (dos puntos). Página inicial (coma). Año (punto). **Nombre de todos los autores.**

Nobbs, C.L., Watson, H.C. and Kendrew, J.C.: Structure of deoxymyoglobin: a crystallographic study. **Nature**, 209: 339, 1966.

**Libro:** Apellido del autor (coma). Iniciales del nombre del autor (punto, dos puntos). Nombre del libro subrayado (punto). Nombre de la editorial (coma). Ciudad de publicación (coma). Página (coma). Año (punto). **Nombre de todos los autores.**

Sherrington, C.: **The integrative Action of The Nervous System**. 1st ed. Yale university Press, New Haven, pp. 433, 1943.

Schild, H.O.: Histamine release and anaphylaxis. In: Wolstenholme, G. W. E. and O'Connor, C.M. (Editors), **Histamine**. Little, Brown and Co., Boston, pp. 139, 1956.

## Tablas

Deben ser enviadas en hojas separadas a las del texto; contener un título claro y conciso, colocado al lado izquierdo superior e identificadas con número arábigo. Trazar una línea horizontal arriba y abajo de los encabezamiento y otra al final. No deberán trazarse líneas verticales.

**Tabla 1.— Presión arterial por palpación**

mm Hg	No. de casos
60	6
65	1
70	10
75	2
80	30
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>

**Figuras**

Deben ser enviadas en hojas separadas a las del texto, contener una leyenda colocada abajo y al lado izquierdo de la figura, e identificadas con número arábigo. Deben ser realizadas en cartulina con tinta china negra, con formato 20 x 28 cm.

**Unidades**

El sistema internacional de unidades métricas debe ser utilizado para unidades y abreviaciones de unidades.

**Abreviaciones**

Deben ser utilizadas lo menos posible, y si lo fueran, deben ser definidas en la primera mención. Las abreviaciones no deben aparecer en el título ni en el resumen.

Los trabajos que se publiquen (texto e ilustraciones) no serán devueltos. Los trabajos no publicados, se remitirán a los autores. Los autores son responsables de la calidad científica y de las opiniones vertidas en sus trabajos.

# DETECCION Y DESCRIPCION DE LA ONCHOCERCA VOLVULUS

Dr. DAVID H. STONE, Dr. RONALD H. GUDERIAN H., Dr. J. ROBERTO  
PROAÑO S., Dr. MARCO A. HERDOIZA V.

*Unidad de Inmunología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador.  
Departamento de Oftalmología del Hospital Vozandes de Quito, Ecuador.*

## RESUMEN

La diagnóstico de la *Onchocerca volvulus* en el Ecuador se basa en la detección de la microfilaria en la piel, en la cual, para realizar la biopsia se usa un punch córneoescleral. Después de la incubación, las microfilarias que emergen son enumeradas y los resultados estandarizados. Otros métodos invasivos no son recomendados para la diagnóstico. Un nódulo palpable o la presencia de microfilarias en el ojo, en ausencia de una biopsia positiva en la piel, tienen que ser consideradas en la pauta a seguir para la diagnóstico. Futuros descubrimientos son necesarios para hacer de las pruebas serológicas un diagnóstico válido. La prueba de la reacción Mazzotti tiene que estar limitada únicamente a áreas en las cuales la biopsia de la piel es negativa y no hay evidencia de microfilaria en el tejido ocular. El gusano filaria extirpado de pacientes con oncocercosis tiene características de *Onchocerca volvulus*. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 11:121, 1986).

La oncocercosis está bien establecida en poblaciones rurales de la provincia de Esmeraldas. El mayor foco está localizado en la cuenca de Santiago (formada por los ríos, Santiago, Cayapas, Onzoles, y sus afluentes), con seis focos satélites que se encuentran en los ríos Verde, Canande, Viche, Sucio, Vilsa y Cojimés (6). Cada uno de estos focos tiene sus peculiaridades epidemiológicas, con diferentes manifestaciones de la enfermedad. De un modo u otro, esta variabilidad es en parte atribuida a las diferencias en parásitos deformados o variables que aún no han sido determinadas, no obstante algunos patrones de exposición a la infección e intensidad son probablemente los determinantes mayores del cuadro clínico local.

Individuos de un área pueden desarrollar signos representativos del espectro clínico,

mientras en otras áreas no sucede así. De este modo la diagnóstico no puede ser determinada solamente sobre la base de los síntomas predominantes de la enfermedad. Ciertos componentes de los cuadros clínicos presentados, junto con la aplicación de un rango más especializado de procedimiento de diagnóstico, tiene que ser considerado para llegar a una diagnóstico. Las características parasitológicas y un sistema de detección están siendo revisados aquí, ya que son especialmente relevantes al Ecuador.

## DETECCION DE MICROFILARIA

La diagnóstico definitiva de infección con *Onchocerca volvulus* está más comúnmente basada en la detección de microfilaria en las biopsias de la piel. A fin de estandarizar el procedi-



miento, el uso de alguna variedad de incisión córneoescleral es válida y conveniente. De esta forma, una biopsia con un consecuente y razonable sangrado, pesando de uno a varios miligramos puede ser removido rápidamente y sin mucha molestia. Datos de estudios epidemiológicos en el Ecuador muestran claramente que pedacitos de la región de la cresta ilíaca ofrecen la mejor oportunidad de positividad (figura 1). (7).

### TECNICA DE LA BIOPSIA

Es importante el uso de un instrumento afilado y bien conservado durante y entre su uso. Si las incisiones llegan a cubrirse con desperdicios de piel o sudor o se engrasan, entonces no trabajarán bien. Las muestras tendrán que ser apretadas con pinzas y extirpadas del paciente causando dolor y obteniendo varios tamaños de muestras. Limpie la piel sobre la región de la cresta ilíaca con alcohol de 70o/o y seque frotando o permita secar al aire antes de

tomar la biopsia. Las muestras no pueden ser recogidas de áreas húmedas ni limpiadas excesivamente con fluído porque los filos cortados se desprenderán. Un exceso de alcohol podría fijar las minúsculas biopsias, eliminando microfilaria y llevando a resultados negativos falsos. La limpieza con alcohol del sitio de la muestra, sirve no solamente para remover la contaminación densa de la biopsia, la cual puede dirigir masas de bacterias en el medio ambiente, sino también, limpia enteramente los aceites superficiales y el sudor. Obtener una biopsia de la cresta ilíaca es más accesible debido a la consistencia de la piel. En individuos con severa enfermedad oncocercal en la piel, podría ser muy difícil conseguir una muestra en la cresta ilíaca y podría ser necesario conseguirla de las nalgas. De cualquier modo, en la piel desprendida en el área de las nalgas es más difícil sacar la muestra. Nuestros datos sugieren que en el hombro sobre el omóplato, las muestras son igualmente positivas como en el área de la cresta ilíaca.

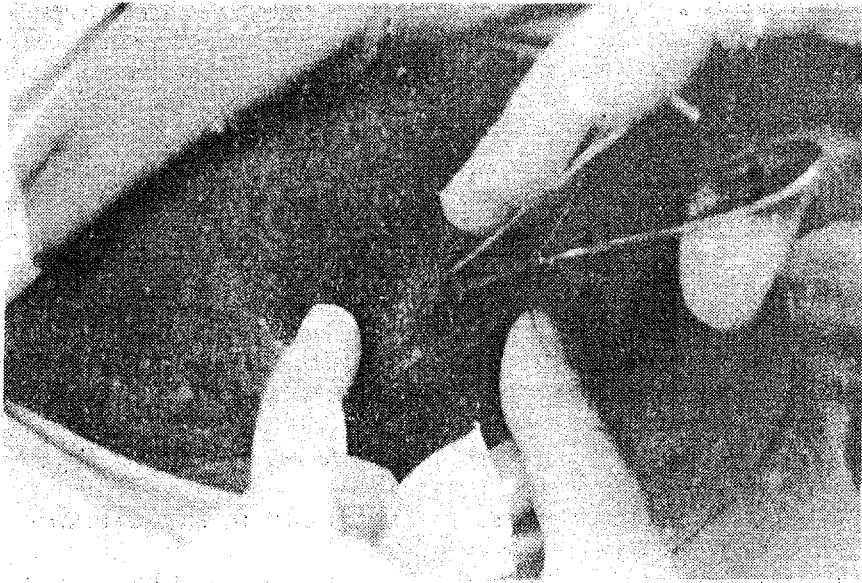


Figura 1.— Biopsia de piel de la región de la cresta ilíaca realizada con una incisión córneoescleral. La limpieza de la piel y del instrumental son esenciales para obtener resultados confiables.

## EVALUACION DE LA BIOPSIA

Una vez que la biopsia ha sido obtenida, se puede usar una aguja limpia para removerla dentro de una fuente, en una bandeja microtiter (figura 2). Para la incubación se añade a cada biopsia un volumen de 100  $\mu$ l de salino fisiológico estéril (0.9o/o). En vista de que los volúmenes pequeños de fluido secan rápido, la fuente debe ser cubierta. Entre paciente y paciente el instrumento deberá ser limpiado con apósitos de algodón en alcohol al 70o/o y secado antes del uso. Si los instrumentos se esterilizan frecuentemente con formalina o al calor se corroe-rán y se deteriorarán en poco tiempo.

La microfilaria en proceso de incubación empieza a emigrar desde las muestras, en pocos minutos, en las personas seriamente afectadas, y pueden ser fácilmente contadas usando un microscopio compuesto invertido ( $\times 40$ ). Para obtener óptimos resultados el tiempo de conteo de la microfilaria emergente ha sido estan-

darizado en 60 minutos en incubación (figura 3). Las temperaturas ambientes generalmente bastan para la incubación. Se recomienda la observación a las 24 horas en el sitio en el que el número de microfilarias es bajo. Este caso podría darse en áreas de baja intensidad y en pacientes que puedan tener severa enfermedad de la piel a causa de su reactividad hacia la microfilaria. En estas personas, podrían estar presentes pocas microfilarias. Las microfilarias frescas son larvas muy activas y esto ayuda a su detección. Para propósitos cuantitativos pueden ser enumeradas y contadas o pesadas en el área de la piel de la biopsia, aunque se necesitan balanzas analíticas para la medición exacta de estas minúsculas biopsias. No obstante, las microfilarias activas de *Onchocerca volvulus* no nadan fuera de los campos microscópicos, pero serpentean en un solo sitio. En el campo, pueden ser fijadas al final de la incubación, añadiendo 1 o 2 gotas de formalina al 10o/o a cada una para un examen posterior.

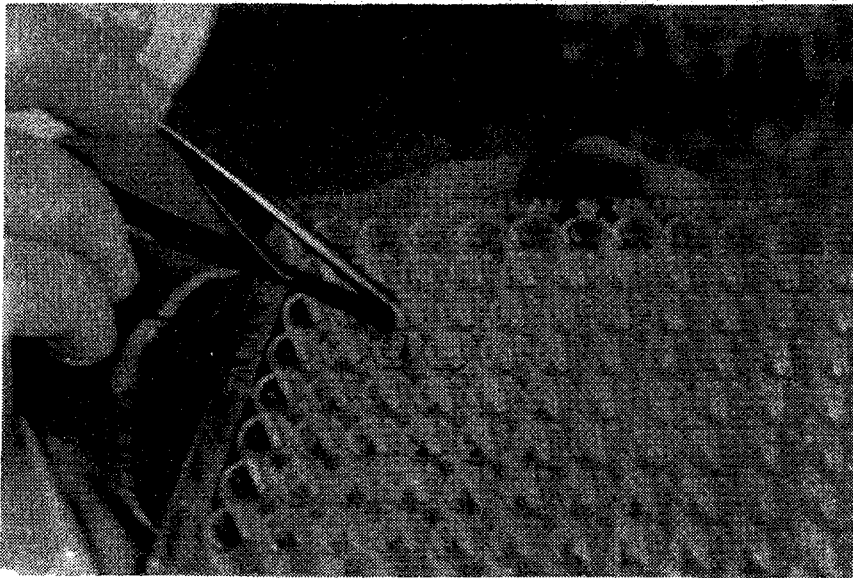


Figura 2.— Láminas microtiter con fuentes conteniendo solución salina fisiológica para la incubación de biopsia de piel usado para el diagnóstico de la oncocercosis.

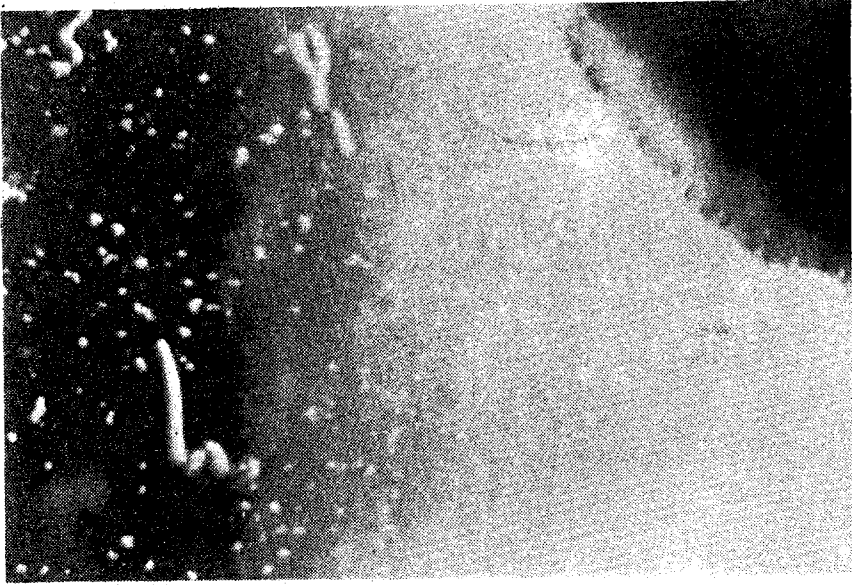


Figura 3.— *Microfilarias* emergiendo de una biopsia de piel incubada en solución salina fisiológica (x40).

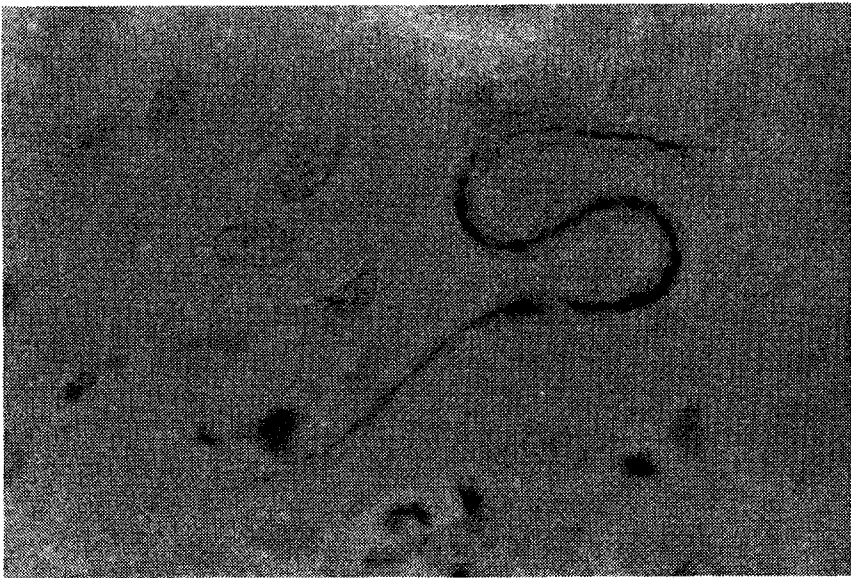


Figura 4.— *Microfilarias* de *ONCHOCERCA VOLVULUS* de un paciente de Río Cayapas, provincia de Esmeraldas.

La microfilaria característica mide cerca de 325  $\mu\text{m}$  de longitud extendida y casi todo de ancho como un eritrocito (6 $\mu\text{m}$ ) (figura 4). En el Ecuador no es conocida otra microfilaria cutánea que pueda confundir la diagnosis.

Especímenes fijados podrían mostrar diferentes grados de disminución dependiendo de la temperatura, fijativo y tiempo. Si las biopsias son tomadas sin cuidado y la sangre contamina la biopsia, podrían resultar positivos falsos de la presencia de filaria. Esto es probable, especialmente en áreas donde *Mansonella* (antiguamente *Dipetalonema perstans*) es común, (como en Colombia) pero estas microfilarias son mucho más delgadas y pequeñas que *Onchocerca volvulus* (ie., 200 $\mu\text{m}$ ). *Wuchereria* puede ocurrir pero sólo ocasionalmente. En el Ecuador hemos establecido que *Onchocerca volvulus* no se encuentra en muestras de sangre (10), en contraste con algunas otras áreas en el mundo. Análogamente, las muestras de orina no son positivas para la microfilaria (8).

El sitio de la biopsia de la piel deberá ser cubierto con una pequeña venda adhesiva porque una pequeña cantidad de flujo de sangre resultará de ésta. En la raza negra podrían formarse irritaciones queloides de piel cicatrizada y son de muy mal aspecto, especialmente si se toman múltiples muestras. En Africa, han surgido serios problemas cuando las biopsias fueron tomadas de la parte anterior del ojo, causando mucho dolor y poca aceptación en los pacientes, especialmente en niños.

## OTRA METODOLOGIA

En el campo, en trabajo de estudio, la rapidez y la aceptación del paciente son imperativos y el sistema descrito anteriormente funciona bien. La desventaja real es el alto costo de los instrumentos para la biopsia córneoesclearal (cerca de US\$ 300), no obstante, si estos están bien mantenidos, son durables. Las biopsias pueden ser también tomadas con una navaja de afeitar de doble hoja, usando la punta para levantar una pequeña área de piel y entonces, se extirpa con el filo de la navaja. Este procedi-

miento requiere más habilidad y es doloroso, generalmente da como resultado biopsias de varios tamaños. Investigadores anteriores han descrito la resistencia del paciente a este ensayo (13). Otros han usado "frotis" tomando directamente de las biopsias sobre platinas de microscopios y examinando después de colocado. Esto no se recomienda ni es lo experimentado en biopsias inmaduras o usando piel profunda, "raspaduras" puestas en salina bajo cubierta de vidrio. La incubación en el medio ambiente y el examen microscópico da los mejores resultados.

## CRITERIO PARA DIAGNOSIS

Donde hay interés sobre la distribución del parasitismo ocular, las biopsias de piel del hombro proveen una buena indicación de probabilidad de invasión ocular de microfilaria (4). El examen oftalmológico directo con una lámpara de ranura confirmará la infección con microfilaria en la cámara anterior de la córnea, en la ausencia de biopsias positivas de piel. Esto puede ser una importante ayuda para el diagnóstico. Las microfilarias probablemente invaden el segmento posterior del ojo pero no son normalmente visibles.

En áreas endémicas una proporción de individuos tendrán nódulos palpables pero no microfilarias detectables (nódulos que contienen únicamente lombrices hembras no fertilizadas). Donde los síntomas e historia clínica son claramente compatibles con oncocercosis, con o sin nódulos palpables, el diagnóstico no puede ser rechazado en base a la ausencia de microfilaria. Por otro lado, en áreas endémicas particulares con zonas densamente positivas, pueden ser vistos aquellos que son enteramente asintomáticos, siendo presumiblemente no reactivos a su carga parasitaria. De este modo para obtener la proporción máxima de infección, en un foco endémico, todo lo siguiente tiene que ser considerado para llegar a una diagnosis de la oncocercosis: biopsia de piel positiva por microfilaria; microfilaria en la cámara anterior de la córnea del ojo en ausencia de biopsia positiva de piel.

## PRUEBAS INMUNOLOGICAS

Las microfilarias no podrían ser detectadas en las biopsias de piel en individuos claramente infectados o en quienes son activamente eliminadas las microfilarias de su piel. No son detectables en infecciones ya manifestadas en las que los adultos no han producido todavía suficiente descendencia que se infiltre extensamente en el tejido de la piel. A causa de esta omisión hay entusiasmo para desarrollar las pruebas de diagnóstico inmunológico para oncocercosis. De cualquier modo, los medios sin practicidad de las detecciones inmunológicas son todavía aprovechables y las pruebas basadas en la extracción de sangre venosa podrían ser más problemáticas que aquellas basadas en biopsias de piel a causa de la resistencia del paciente.

Pruebas serológicas que detectan respuestas de anticuerpos antígenos de *Onchocerca volvulus* están plagadas de problemas de reactividad cruzada con antígenos y otros nemátodos. Intentos de usar el sistema ELISA, envolviendo extractos de antígeno crudo de *Onchocerca volvulus*, han mostrado un alto grado de reactividad pero los resultados han limitado el valor del diagnóstico porque muchos residentes asintomáticos fueron seropositivos. Mejores y más específicas preparaciones antigénicas se necesitan antes que puedan realizarse más avances.

Se necesitan también reactivos más específicos para el desarrollo de pruebas basadas en la detección de antígenos *Onchocerca volvulus* en cuerpos fluidos. Se conoce que los productos antígenos de la lombriz circulante puede aparecer en la orina, pero pasará algún tiempo antes de que las pruebas prácticas sean válidas para este propósito.

No obstante, reacciones inmediatas y de hipersensibilidad retardada al *Onchocerca volvulus* pueden ser demostradas en pacientes, a estas pruebas también les falta especificidad y no han logrado el estado de practicidad para propósito de diagnóstico.

## SISTEMA MAZZOTTI Y REACCIONES CUTANEAS

Hace 40 años Mazzotti describió las curiosas reacciones de tipo alérgico en pacientes con oncocercosis a quienes se les había suministrado dosis orales de diethylcarbazine (DEC). El propuso que esta reacción podría ser usada en diagnóstico en una prueba provocada (12) en pacientes en quienes se sospechara que tenían *Onchocerca volvulus* y en quienes fuera difícil encontrar microfilarias en muestras de piel. De cualquier modo en los años intermedios ha llegado a ser más evidente que el DEC, no sólo inicia este síndrome sistemático, sino que el mismo es peligroso y arriesgado, pero también causa efectos adversos en la retina y puede perjudicar la visión, a veces de un modo irreversible (1). Desde aquí la prueba de Mazzotti deberá ser utilizada únicamente en áreas en las cuales las biopsias múltiples de piel son negativas de microfilarias y no existe evidencia de microfilaria en la cámara anterior o córnea del ojo.

En un intento por mantener la prueba inducida como válida para el diagnóstico, ha crecido el interés en la aplicación local del DEC. La administración transcutánea del DEC. Una vez propuesta como alternativa significativa de la terapia, se conoce hoy, la causa de las intensas reacciones locales en personas infectadas con *Onchocerca volvulus* (14). El uso de DEC en forma de crema en un parche, como prueba de diagnóstico, ha sido probada en el Ecuador (9). Las reacciones ocurridas podrían ser reconocidas en horas o días, dependiendo de la severidad de las mismas. No todos estos individuos con biopsias de piel de microfilaria positiva dieron reacciones positivas al DEC. Personas con una densidad de microfilaria menor que 12 mf/mg dieron consecuentemente, una prueba de parche negativa. Esta prueba no fue tan sensitiva como el método de la biopsia. El procedimiento podría ser de valor en el seguimiento en los casos de diagnóstico problemático, casos en los que probablemente existirá una alta densidad de microfiliarias y donde los signos clínicos son evidentes.

## DETECCION DE NODULOS

La diagnosis de la infección de *Onchocerca volvulus* mediante palpación manual de los nódulos granulomatosos subcutáneos, que contienen lombrices adultas ha sido el estandar aproximado y que data de las investigaciones prematuras de Bryant (2) hace medio siglo. En el Ecuador la mayor parte de los nódulos aparecen en la región de la cresta ilíaca (figura 5) y ésta es el área más ampliamente examinada. Los nódulos pueden aparecer en cualquier sitio, pero con menor frecuencia en todos los focos endémicos ecuatorianos. La clave de la detección exitosa es la palpación profunda y cuidadosa, especialmente en la cresta ilíaca, cóxis y regiones trocánteras. Es preferible el examen del paciente en dos posiciones, parado y acostado. Los diminutos nódulos no más grandes que una alverja, pueden ser detectados falsamente por lo que se necesita alguna habilidad y experiencia. Nódulos pequenitos en las cabezas de

los niños pueden encontrarse ocasionalmente (figura 6) pero en los adultos son difíciles de detectar a causa del denso crecimiento del cabello.

A causa de la sospecha de que muchos nódulos no son palpables debido a su localización profunda en los planos aponeuróticos intermusculares (3), la detección de nódulos como una ayuda para el diagnóstico ha sido válidamente cuestionada. Una minoría (29o/o) de individuos con microfilaria positiva padecen de nódulos palpables.

En vista de la necesidad de mayor objetividad, de la detección de nódulos por medios no invasivos, la técnica de ultrasonido ha sido mostrada como exitosa localizando nódulos en tejidos suaves de la región pélvica, huesos largos y caja torácica en pacientes con oncocercosis (11). El procedimiento puede ser usado para una localización más exacta y para la enumeración de las lesiones con contenido parasitario anteriores a la extirpación quirúrgica o

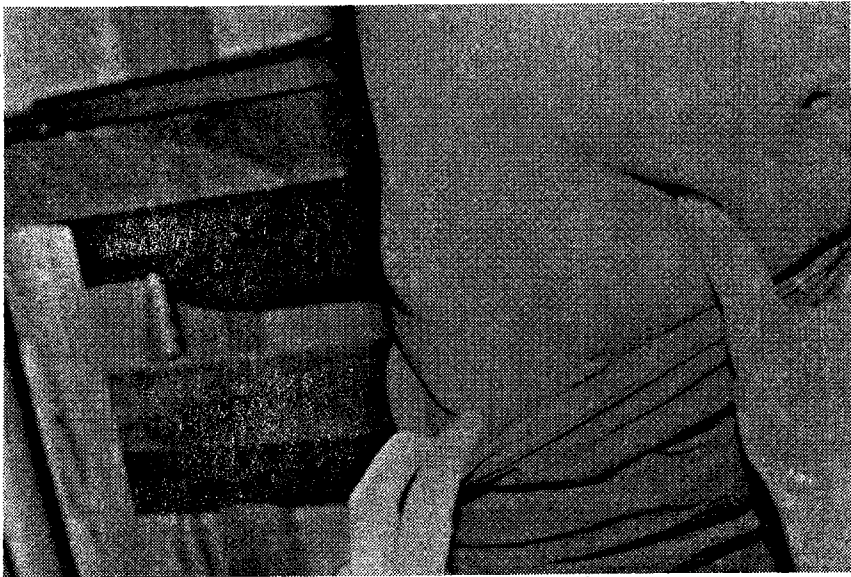


Figura 5.— Nódulo oncocercal de la región de la cresta ilíaca en un paciente con oncocercosis del Río Cayapas, provincia de Esmeraldas.

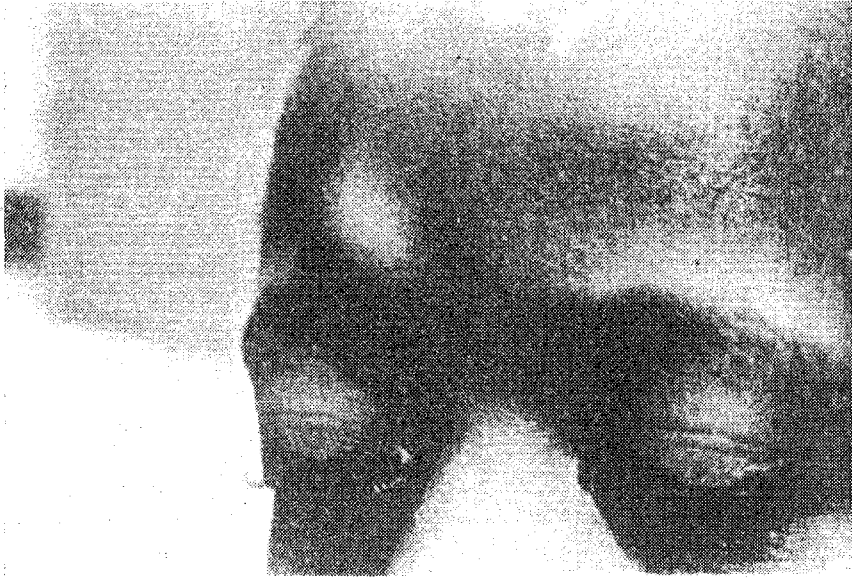


Figura 6.— Nódulo oncocercal en la frente de un paciente con oncocercosis del Río Cayapas, provincia de Esmeraldas.

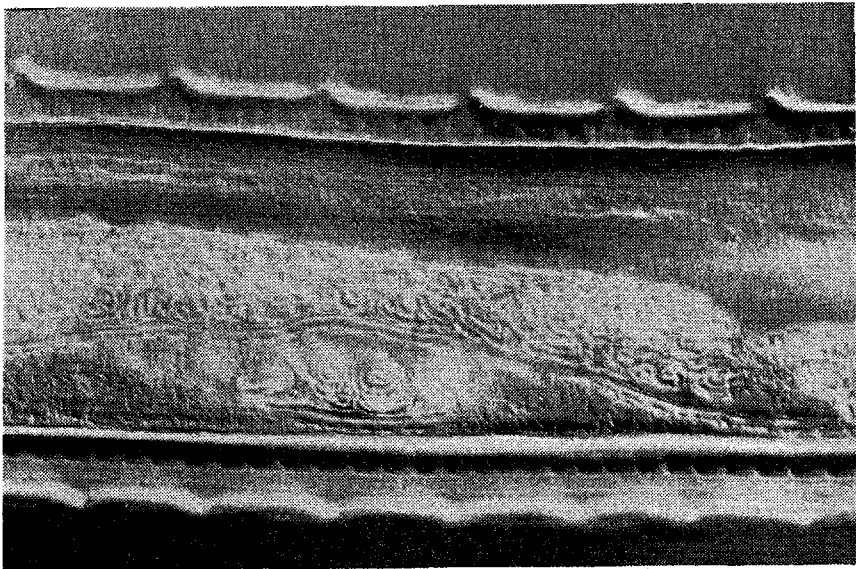


Figura 7.— Superficie característica de una lombriz *ONCHOCERCA VOLVULUS* femenina de un paciente ecuatoriano, mostrando los anillos cuticulares.



quimioterapia y podría proveer una útil evaluación para el tratamiento posterior. Una definición más precisa de la distribución de nódulos en pacientes en diferentes focos endémicos podría revelar patrones de conducta biológica de las lombrices, distinta de aquellas basadas en la técnica manual. No es increíble que los instrumentos portátiles, de alta resolución, incrementen la validez para propósitos de diagnóstico no invasivo, esto podría volverse un procedimiento práctico en el futuro.

### ONCHOCERCA VOLVULUS ADULTA

La detección de un nódulo sospechoso requiere de procedimientos confirmatorios que demuestren el vínculo de las lombrices adultas dentro de las masas fibrosas. Las lombrices adultas están normalmente atrapadas en tejido granulomatoso, mucho del cual, eventualmente, se llega a formar en las fibras densas del nódulo. En fragmentos de lombrices podría ser evidente que engrosan en la sección del nódulo, y en nódulos jóvenes se desarrolla una larga extensión o aún algunas veces las lombrices enteras podrían ser removidas manualmente. En nódulos más maduros y más firmes, la asimilación de tejidos con colágeno podría presentarse a fin de liberar a lombrices enteras, aunque esto no tiene significado para el diagnóstico.

En Ecuador, las lombrices hembras generalmente miden de 20 a 50 cms. de longitud por 325 a 400 um. de ancho. La cutícula con los anillos característicos es la prueba de la presencia de la *Onchocerca volvulus* (figura 7). Las masculinas miden generalmente de 2 a 5 cms. de longitud y son mucho más activas que las femeninas y podrían emerger enteras, aún desde superficies cortadas de nódulos frescos.

Las especies de *Onchocerca* pueden ser diferenciadas en base a anillos cuticulares y las distancias entre canales, pero la infección en seres humanos con *Onchocerca* de especies animales es rara (5), y la diferenciación morfológica probablemente no sea requerida para diagnóstico. En nódulos más viejos, duros o aún calcificados, únicamente fragmentos rotos de lom-

brices podrían ser aprovechados para conformar el diagnóstico. Esto puede ser realizado microscópicamente en tejidos fijados con formalina o en fragmentos de lombrices. Otros métodos y comparaciones isoenzimáticas han sido hechas en *Onchocerca volvulus* procedente del foco del río Cayapas, y hay indicaciones de que las lombrices en el Ecuador son tan similares a las de Africa (Sudán) como a las encontradas en Guatemala (observaciones no publicadas).

### DESARROLLO FUTURO Y NECESIDADES

Los métodos de diagnóstico aplicables a las circunstancias en el Ecuador, determinarán probablemente avances en unos pocos años más como inmunoagentes de especificidad incrementada. Esto podría hacer posible la detección de la infección usando por ejemplo, pruebas de anticuerpos monoclonales para antígenos *Onchocerca volvulus* en cuerpos fluidos como el suero, orina y lágrimas o incluso en la cantidad de antígenos microfilariales en material de biopsia. Variedades específicas prueban que podría demostrarse el valor en la detección del estado de larvas en vectores *Simulium* spp., y esto podría ser aplicado en la transmisión de programas de control como un indicativo de su efectividad. Los avances biotecnológicos modernos en las áreas de las variedades específicas de DNA probarían también que son aplicables en las infecciones de vector, detectando el *Onchocerca volvulus* en muestras de biopsias y quizá lo más importante; determinando relaciones genéticas entre la *Onchocerca* de cada uno de los focos endémicos del Ecuador. Al momento, de cualquier modo, la aplicación cuidadosa de métodos convencionales en la evaluación sistemática de casos sospechosos deberá permitir al clínico lograr una diagnosis en la mayoría de los casos.

### BIBLIOGRAFIA

1. Bird, A.C., El Sheikh, H., Anderson, J., Fuglsang, H.: Changes in visual function in the posterior segment of the eye during the treatment of onchocerciasis with DEC citrate. *British Journal of Ophthalmology*. 64: 191, 1980.



2. Bryant, J.: Endemic retino-choroiditis in the Anglo-Egyptian Sudan, and its possible relation to *Onchocerca volvulus*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 28: 523, 1935.
3. Duke, B.O.L.: Onchocerciasis: Deep worm bundles close to hip joints. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 64: 791, 1970.
4. El Sheikh, H., Ghalal, I., O'Day, J., Mackenzie, C. D.: Ocular onchocerciasis in Sudan. *Sudan Medical Journal*. 21: 33, 1985.
5. Engelkirk, P., Williams, J.F., Schmidt, G.M., Leid, R.W.: Zoonotic Onchocerciasis. In: Handbook Series in Zoonoses, J.H. Steele and M.G. Schltz (Eds.) CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida., pp. 225-250.
6. Guderian, R.H., Molea, J., Swanson, D., Proaño S. R., Carrillo, D. R., Swanson, W.L.: La Oncocercosis en el Ecuador: I. Prevalencia y distribución en la provincia de Esmeraldas. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*. 8: 39, 1983.
7. Guderian, R.H., Swanson, D., Carrillo, D. R., Proaño, S. R., Molea, J., Swanson, W.L.: La Oncocercosis en el Ecuador: II. Epidemiología de los focos endémicos en la provincia de Esmeraldas. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*. 8: 131, 1983.
8. Guderian, R.H., Molea, J., Carrillo, D. R., Proaño, S. R., Swanson, W.L.: La Oncocercosis en el Ecuador: III. Manifestaciones clínicas de la enfermedad en la provincia de Esmeraldas. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*. 9: 9, 1984.
9. Guderian, R.H., Proaño, S. R., Mackenzie, C.D., Herdoiza, V., M.: La aplicación de una prueba dermoreactiva, simple y segura para la oncocercosis. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 11: 9, 1986.
10. Guderian, R.H., Mackenzie, C.D., Proaño, S. R.: Onchocerciasis in Ecuador: Absence of microfilaraemia. *The Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. In Press, 1987.
11. Homeida, M.A., Mackenzie, C.D., Williams, J.F., Ghalib, H.W.: The detection of onchocercal nodules by ultrasound technique. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 80: 570, 1986.
12. Mazzotti, L.: Posibilidad de utilizar como medio diagnóstico auxiliar en la oncocercosis las reacciones alérgicas consecuencia a la administración del 'Hetrazan'. *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*. 9: 235, 1948.
13. Morgan, H.V.: Onchocerciasis in the northern Sudan. *The Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 61: 145, 1958.
14. Stingl, P., Ross, M., Gibson, D.W., Ribas, J., Conner, D.H.: A diagnostic "patch test" for onchocerciasis using topical diethylcarbamazine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 78: 254, 1984.

## AMEBIASIS FULMINANTE

Dra. SONIA TELLO DE CUEVA y Dr. GALO HIDALGO B.

*Departamento de Patología, Hospital Eugenio Espejo*

### RESUMEN

La amebiasis constituye una parasitosis de alta prevalencia en nuestro país; una de sus presentaciones clínicas es la colitis amebiana fulminante, con una mortalidad de 100o/o en casos no tratados quirúrgicamente y de más de 50o/o en los casos con tratamiento quirúrgico. Se analiza la casuística de colitis aguda necrosante amebiana en el Hospital Eugenio Espejo, en un período de cinco años (1980—1985) encontrándose una mortalidad del 100o/o en nueve casos operados y tres sin cirugía. Sólo en dos casos el coproparasitario fue positivo para ameba histolítica; el síntoma más común fue síndrome disintérico. Al examen patológico se observó vulcus confluentes especialmente en ciego y colon. En todos los casos las lesiones abarcaron toda la extensión del colon y se encontró mayor compromiso en los casos no tratados quirúrgicamente. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 11:131, 1986).

### INTRODUCCION

La amebiasis es una de las más frecuentes infecciones protozoarias del hombre, y él es el principal huésped y reservorio de *Entamoeba histolytica* (1). Su distribución es muy amplia en el mundo, con variaciones locales de prevalencia. Sin duda, tienen que ver mucho con ésta, las condiciones socioeconómicas e higiénicas deficitarias.

En el Ecuador se han realizado numerosas encuestas de prevalencia de esta parasitosis, a través de exámenes coproparasitarios en grupos poblacionales diversos: Granda (2) encontró un 30o/o en su casuística de la Hoya de Quito; Salazar (3) encontró amebas en 26o/o de 34.618 exámenes practicados en niños menores de 2 años de edad, en el hospital Baca Ortiz de Quito; Sempértégui (4) en el valle de Yunguilla informa de 24.8o/o; Chiriboga y col. (5) en 2.735 casos de varias regiones de la sierra y la costa, encuentran 25o/o; Almeida (6) en Guayaquil 33o/o; Galarza (7) en Jipijapa, realizan

exámenes en el Instituto Nacional de Higiene, sobre 2.289 casos, encuentra 90.8o/o positivos para amebas. Campuzano (8) trabajando en Santa Rosa de El Oro, en un grupo de 333 niños, encuentra parasitosis intestinales en 99.4o/o de ellos y amebiasis en 33.4o/o, éstos con sintomatología de dolor abdominal en el 80o/o de los casos.

El término amebiasis se usa para designar la presencia de *E. histolytica* en el hombre, e implica un cierto grado de invasión (9). La puerta de entrada del quiste infectante es la vía oral y su localización primaria es el intestino grueso, donde los trofozoítos metacísticos o formas "minutas" que son las agresivas, pueden correr diversa suerte: enquistarse a su vez, para eliminarse con las heces; permanecer en el intestino, posiblemente adosados al epitelio como trofozoítos comensales, sin dar lugar a enfermedad, o finalmente invadir la mucosa, dando lugar a diversas manifestaciones clínicas (12).

La amebiasis intestinal puede presentarse como colitis disintérica o no disintérica, o co-

mo amebiasis crónica en el adulto (1); la forma disintérica parece que se presenta apenas en el 50/o de los individuos infectados (9) salvo posiblemente en ciertos pueblos zulúes de Sudáfrica, donde la infección es rápidamente agresiva (22).

En el niño la colitis amebiana puede presentarse en tres formas: 1o. Síndrome disintérico con evacuaciones con moco y sangre, con síntomas como dolor cólico, pujo, vómito, decaimiento; 2o. como diarrea con moco y sangre por pocos días, sin síntomas; y, 3o. como diarrea prolongada por varios días sin sangre (10).

La colitis amebiana fulminante es una amebiasis invasora del colon, en que las lesiones abarcan zonas extensas y aún la totalidad del intestino, siendo lesiones úlcero-necróticas que comprometen todas las capas intestinales llegando a la perforación y producción de una peritonitis purulenta, (11). Este cuadro de colon tóxico tiene una mortalidad del 100o/o de los casos si no se tratan quirúrgicamente y, de todos modos, de un 40 a 55o/o con tratamientos quirúrgicos radicales, de resecciones extensas o colectomías totales (11).

Esta forma de colitis agresiva es poco frecuente a juzgar por la casuística que hemos podido recoger en los últimos años en el hospital Eugenio Espejo de Quito, un hospital general, con una clientela de escasos recursos económi-

cos y sanitarios, aunque vale la pena comentar que tuvimos un caso anterior al período que abarca esta revisión, de un estudiante de Medicina, que falleció después de la cirugía. En todo caso, aparte de la gravedad de esta forma de presentación, se plantea una serie de interrogantes sobre etiología, virulencia, patogenia, evolución y pronóstico. Esto justifica la presente comunicación.

## CASUISTICA

Se revisaron los archivos del Servicio de Histopatología del hospital Eugenio Espejo, desde enero de 1980 a diciembre de 1985. Se encontraron 9 casos con diagnóstico histopatológico de colitis necrosante aguda amebiana (colon tóxico amebiano) en ese período de cinco años y se revisaron las historias clínicas respectivas.

Además se estudiaron 3 protocolos de autopsia realizados en el año 1985 con diagnóstico final de shock séptico secundario a colitis amebiana fulminante, y que no fueron operados.

Los casos quirúrgicos correspondieron a 7 hombres y 2 mujeres: 1 niño de 8 años, una joven de 17 años y el resto adultos entre 35 y 71 años, (tabla 1).

Tabla 1.— Colon Tóxico Amebiano. Casos Quirúrgicos H.E.E.— 1980 — 1985

Edad	Sexo	Colon.	Ileon.	Apéndice	Fallecimiento	Cirugía
8	M				??	Parcial 75 cm.
17	F	—			?	Radical
35	M	—			en S.O.	Radical
36	M	—			?	Radical
40	M				2 d P.O.	Radical
45	M			—	6 de P.O.	Radical
46	M	—		—	1 de P.O.	Radical
65	F	—		—	?	Radical
71	M	—		—	31 d P.O.	Parcial 18 cm.

Los casos de autopsias correspondieron a 1 lactante de 10 meses, 1 hombre de 67 años y 1 mujer de 64 años, (tabla 2).

Todos los pacientes presentaron condiciones socioeconómicas precarias: jornalero, albañil, agricultor, etc. y procedían de los alrededores de Quito. El lactante tenía una madre tuberculosa, que estuvo hospitalizada durante 26 días para tratar su enfermedad.

La sintomatología se inició entre 3 a 8 días anteriores al ingreso, en los casos quirúrgicos y de 8 a 18 días en los casos de autopsia. Los síntomas y signos comunes fueron de un síndrome disentérico: intensa postración, deshidratación, dolor abdominal difuso tipo retortijón, deposiciones diarreicas mucosanguinolentas por numerosas ocasiones, náusea, vómito y fiebre.

El diagnóstico clínico de ingreso coincidió con el de Colitis tóxica amebiana, en 2 de los casos quirúrgicos y en un caso de autopsia. Los diagnósticos emitidos fueron: abdomen agudo obstructivo, apendicitis aguda, abdomen agudo traumático, úlcera gástrica perforada, neoplasia intestinal y diverticulitis, entre otros.

Todos los casos quirúrgicos y de autopsia, tuvieron un conteo leucocitario en los límites bajos de lo normal, sin eosinofilia. Sólo en 2 casos, el coproparasitario fue positivo para ameba histolytica y en ninguno se realizó rectosigmoidoscopia.

La cirugía fue agresiva en la mayoría de los casos, con colectomía total e ileostomía parcial. Solamente en 2 casos se realizó resección segmentaria del colon, la más pequeña fue de 18 cm.

Al examen anatomopatológico, invariablemente se encontró intestino grueso casi irreconocible, sin austaciones, edematoso, congestivo, con serosa cubierta parcialmente o totalmente por exudado fibrino-purulento. Abierta la pieza se pudo apreciar un engrosamiento de la pared en toda su extensión. La mucosa con zonas extensas de necrosis y úlceras irregulares y confluentes especialmente en ciego y colon ascendente; y que hacia el transversal y colon descendente fueron más pequeñas y dispersas. En algunos casos, la mucosa era negruzca y se desprendía en colgajos, dejando un fondo sucio por debajo. Las lesiones en todos los casos abarcaron la superficie íntegra del colon y en 3 casos se encontró además compromiso de ileon terminal, apéndice cecal y epiplon.

En las 3 autopsias, la imagen fue más dramática tal vez por la autólisis postmortem. Se vió intestino grueso de paredes frágiles, con permeación a través de la pared de líquido fecaloide y purulento. Había intenso edema y al abrirlo se encontró gran cantidad de material putrefacto. La mucosa en toda su extensión mostró úlceras aisladas y formando puentes, cubiertas por exudado fibrinoso amarillento, formando una pseudomembrana adherente.

Microscópicamente, la pared colónica mostró zonas extensas de ulceración y necrosis de la submucosa. Las úlceras aisladas tenían la imagen característica en "botón de camisa", de cuello estrecho en la mucosa y amplias en la submucosa. Las úlceras grandes y confluentes presentaban también la excavación submucosa típica y los bordes "en cornisa", en donde se encontraron numerosos trofozoítos de ameba his-

Tabla 2.— *Colon Tóxico Amebiano. Casos de Autopsia H.E.E.— 1985*

Edad	Sexo	Colitis Asociado a	Causa de muerte
10 m.	M	TUBERCULOSIS FULMONAR	Shock séptico 3 d.
64 a.	F	TRICOCEFALOSIS	Shock séptico 6 d.
67 a.	M	-----	Shok séptico 1 d.

tolytica. Además se observaron verdaderos abscesos submucosos y el fondo de las úlceras cubierto por exudado más fibrinoso que purulento, bordeado por tejido inflamatorio, con edema, congestión e infiltración leucocitaria de tipo mixto.

La profundidad de las lesiones fue variable con compromiso de mucosa y submucosa en la mayoría de las úlceras y ocasionalmente hasta la capa muscular con focos de necrosis transmural. Incluso se hallaron amebas intravasculares y trombosis aislada de pequeños vasos.

## DISCUSION

En la casuística que nos ocupa, aparentemente el diagnóstico no fue oportuno, en aquellos dos casos que tuvieron diagnóstico etiológico preoperatorio; los otros pacientes fueron quirúrgicos desde su ingreso al hospital con un diagnóstico genérico de "abdomen agudo", supuestamente secundario a obstrucción, traumatismo, apendicitis, úlcera perforada, neoplasia intestinal y diverticulitis. Se puede pensar que la evolución rápida y espectacular, impide cualquier intento de diagnóstico etiológico. Sin embargo, aún si se sospechaba la amebiasis, hay muchas probabilidades de que se hubiera fallado en demostrar la presencia del trofozoito de *E. histolytica*, si no se realizaba el examen del moco sanguinolento, tomado directamente por rectosigmoideoscopia, de las lesiones ulcerosas. Sabemos que este tipo de procedimiento es el único que asegura un alto porcentaje de positividad en algo más del 90o/o de los casos, mientras que el examen del material eliminado por el paciente, transportado al laboratorio puede dar apenas un 40o/o y los métodos serológicos más complejos y confiables, hasta un 70o/o (13).

Sin duda el cuadro clínico es decisivo en el diagnóstico, pero no siempre se piensa en amebiasis agresiva, había cuenta que el paciente llega en condiciones precarias como en los casos estudiados, que exigen atención emergente antes que precisiones etiológicas. Por eso, en nuestra casuística, se hizo el diagnóstico de amebiasis sólo en 2 casos y en ninguno se hizo rectosig-

moideoscopia. Por otro lado, se conoce que en el niño, con cuadros clínicos parecidos y aún con lesiones aparentemente amebianas a la endoscopia, el agente causal puede ser otro, bacilar por ejemplo, como lo ha demostrado Romer (14) en un estudio etiológico de las lesiones de colon en un grupo de 253 niños.

El problema se presenta con caracteres especiales en los niños; y, hasta resulta crítico si se toma en cuenta que hay la creencia muy extendida de que la amebiasis no existe o es rara en los lactantes (10) y hay quien sostiene que la amebiasis fulminante es propia de ancianos, pacientes debilitados o inmunosuprimidos (1). Esta creencia contribuye sin duda al pronóstico fatal de las amebiasis agresivas en los niños, como ocurrió en los casos estudiados por uno de nosotros, tanto de amebiasis fulminante como de absceso hepático (15, 16). El lactante al que se le realizó la autopsia fue un niño desnutrido, con su madre hospitalizada por tuberculosis y que además del colon tóxico amebiano se encontró una bronconeumonía tuberculosa.

Un hecho sobresaliente es la rareza de esta forma de amebiasis agresiva, si se compara esta pequeña casuística, con los índices de prevalencia de la amebiasis en la población. Y el estudio de estos casos, como de otras series, no aporta mucho para esclarecer cuales son las condiciones de su aparición.

Aparte de que posiblemente, se necesita de la ingestión de un número elevado de quistes para que se produzca la invasión (17), lo más importante parece ser un conjunto de características propias del agente etiológico, algunas de las cuales se van demostrando progresivamente, aunque está menos claro el conjunto de factores dependientes del huésped, que aparece incapaz de responder a la presencia de un agente cambiante.

En primer lugar, la ameba histolítica tiene inestabilidad genética, a juzgar por la variación temporal del contenido de ADN en varias cepas y en una sola (18); ésto hace presumir posibilidades múltiples y cambiantes, por parte de la ameba, de adaptación al medio, y de dificultades cambiantes de la respuesta por parte del

huésped.

La virulencia cambiante de las amebas, parece que puede depender también de las infecciones virales que sufren los trofozoítos; eventualmente, esos virus pueden tener algún rol en las características de la amebiasis, a través de interacciones al azar de dos o más cepas de amebas (y sus virus), en la luz intestinal (24).

Se conoce que hay correlación entre toxicidad amebiana para los leucocitos del huésped y la patogenicidad, y también la posibilidad de la exaltación de la virulencia en presencia de ciertos componentes del medio, como el colesterol; y la motilidad amebiana y la toxicidad de la misma frente a los leucocitos (19). Sería posible especular entonces que son cambios locales en la composición del medio, los que pudieran favorecer una especial agresividad de la ameba. Por supuesto, en nuestra casuística carecemos de toda pista para afirmar un hecho semejante.

La eritrofagocitosis del trofozoíto, es un criterio que se busca siempre para el diagnóstico de *E. histolytica*. En efecto, Trissl y col. (20), demostraron la relación directa existente entre la eritrofagocitosis y la patogenicidad, carácter que en una misma cepa puede ser inestable, desaparecer y reaparecer, sin que estén claros los mecanismos ni las razones.

A propósito de eritrofagocitosis, esta propiedad de *E. histolytica* no es sino una manifestación de la avidez que tiene por el hierro, avidez que, de paso, explica la localización preferencial de la ameba en el parénquima hepático. Esta avidez por el hierro se manifiesta en forma espectacular en jóvenes negros de Durban, Sudáfrica, quienes sufren con frecuencia de amebiasis muy agresivas y fulminantes, debidas seguramente a graves hemosisiderosis y hemocromatosis que resultan de sus hábitos alimenticios (21, 22). Diamond se refiere a la "protección" que significa para el paciente sus bajas reservas de hierro, frente a la invasión del parásito, llamado "inmunidad nutricional" a este fenómeno (23).

La ameba histolítica es la única entre las amebas que parasitan al hombre, capaz de inva-

dir los tejidos. Y lo hace activamente, primero fijándose a las células epiteliales, gracias a filamentos superficiales, y luego, devorando literalmente a estas células y disolviendo sus citoplasmas. Las células del epitelio intestinal del huésped, no tienen mecanismos de rechazo ni de resistencia, de modo que el trofozoíto se labra una puerta de ingreso, para llegar a la lámina propia de la mucosa intestinal y avanzar en su interior. No provoca una reacción inflamatoria intensa, hay escasa migración de leucocitos, los que llegan son rápidamente destruidos. Así, el trofozoíto se desplaza rápidamente en los tejidos, gracias a un complejo enzimático que pone en juego, avanza ágilmente "dejando una estela de citólisis por donde camina" (9). Y la respuesta inmunitaria parece ineficaz.

Se conoce que se producen numerosos anticuerpos frente a una variada gama de antígenos de la ameba, pero evidentemente, no hay anticuerpos protectores, o el título que alcanzan es del todo insuficiente, y éstos, aún para su utilización en el diagnóstico serológico.

Con respecto al tratamiento, la cirugía agresiva en este tipo de amebiasis fulminante, con resección total del colon e inclusive ileon terminal, mejora las posibilidades de vida. Sin embargo llama la atención dentro de nuestro estudio, que el paciente al que se realizó una cirugía conservadora con resección de 18 cm de colon, tuvo la mayor sobrevida, al contrario de lo que dice la literatura.

## COMENTARIO

A pesar de la escasa frecuencia con que hemos encontrado Colon Tóxico Amebiano en nuestra casuística, se debería pensar en esta entidad en todo caso de abdomen agudo y, de la gravedad del cuadro, agotar los métodos para establecer el diagnóstico etiológico. Consecuentemente, la decisión terapéutica precoz podría mejorar el pronóstico que en todos nuestros casos resultó ser fatal.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alguacil, A., Asorey, A., Guerra, J.M., Vilalta, E., Puras, A.: Amebiasis invasiva: Etiología, Patogenia, Epidemiología y Transmisión. Amebiasis intestinal y sus complicaciones. *Rev. Clin. Esp.*, 176: 215, 1985.
2. Granda, R.: La Poliparasitosis en los Valles de la Hoya de Quito. Resúmenes, VII Congreso Latinoamericano de Parasitología, pp. 17, 1985.
3. Salazar, W.: La Enteroparasitosis en la Población Infantil Ecuatoriana. Resúmenes, VII Congreso Latinoamericano de Parasitología. pp. 21, 1985
4. Sempértgui, J.: Poliparasitismo Intestinal en el Valle de Yunguilla. Resúmenes, VII Congreso Latinoamericano de Parasitología, pp. 19, 1985.
5. Chiriboga, M., Salazar, R., Falconi, N., Paladines, C.: Enteroparásitos en Escolares de diferentes Regiones del Ecuador. Resúmenes, VII Congreso Latinoamericano de Parasitología. pp. 22, 1985.
6. Almeida, R., Vásquez, C., Fernández, T.: Encuesta Parasitológica Intestinal en Escuela Rural Tropical. Resúmenes, VII Congreso Latinoamericano de Parasitología, pp. 27, 1985.
7. Galarza, J.L.: La Amebiasis en Jipijapa. Resúmenes, VII Congreso Latinoamericano de Parasitología. pp. 48, 1985.
8. Campuzano, S.G.: Correlación Clínica-epidemiológica en Escolares Parasitados. Resúmenes, VII Congreso Latinoamericano de Parasitología. pp. 25, 1985.
9. Velásquez, T.: *Anatomía Patológica*. La Prensa Med. Mexic. México. pp. 192, 1963.
10. Castañeda, E., Baca, L.C., Serafin, F.J., Gutiérrez, G.: Amibiasis Intestinal en niños. I frecuencia y características de diversas formas clínicas. *Arch. Invest. Med. (México)* 9 (Supl. 1): 367, 1978
11. Bautista, J.: Tratamiento Quirúrgico de las complicaciones de la Amebiasis Invasora. *Arch. Invest. Med. (México)* 9 (Supl. 1): 411, 1978. 1978.
12. Zaman, V.: *Atlas de Parasitología Clínica*. Medicina Panamericana, Madrid, pp. 3. 1979.
13. Serafin, S.J., Castañeda, E., Díaz, S., Palacios, O., y Gutiérrez, G.: Evaluación de diversas técnicas diagnósticas y distintos esquemas terapéuticos (en la amebiasis). *Arch. Invest. Med. (México)* 9 (Supl. 1): 371, 1978.
14. Romer, H., y col.: La Amebiasis Intestinal en el niño. Estudio Etiológico de las lesiones de Colon Sigmoideo. *Arch. Invest. Med. (México)* 9 (Supl. 1): 375, 1978.
15. Hidalgo, G.: Amebiasis fatal en la Infancia. Curso de Patología Pediátrica. Ambato, Ecuador, marzo, 1982.
16. Hidalgo, G.: Absceso Amebiano del Hígado en un niño de corta edad. *Arch. Acad. Ecuat. Med. Quito*. 4: 22, 1962.
17. Faust, E.C., Russell, P.F.: *Clinical Parasitology*. Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 3, 1964.
18. López, R., Gómez, R.: Inestabilidad del contenido de ADN en *Entamoeba histolytica*. *Arch. Invest. Med. (México)*, 9 (Supl. 1): 117, 1978.
19. Bos, H.J., van de Griend, R.J.: Variable Toxicity within the HK9 strain of *E. histolytica*. *Arch. Invest. Med. (México)*, 9 (Supl. 1): 167, 1978.
20. Trissl, D., Martínez, A., De la Torre, M., De la Hoz R., Pérez, E.: Fagocitosis de eritrocitos humanos por *E. histolytica*, Estudio cuantitativo. *Arch. Invest. Med. (México)*, 9 (Supl. 1): 219, 1978.
21. Elsdon-Dew R.: Endemic Fulminating Amebic Dysentery. *Am. J. Trop. Med.* 29: 337, 1946.
22. Powell, S.J., Maddison, S.E., Elsdon-Dew, R.: Rapid faecal Transmission and Invasive Amebiasis in Durban. *S. Afric. Med. J.* 40: 646, 1966.
23. Diamond, L.S., Harlow, D.R., Phillips, B.P., Keister, D.B.: *E. histolytica* Iron and Nutritional Immunity. *Arch. Invest. Med. (México)*, 9 (Supl. 1): 329, 1978.
24. Mattern, C.E., Diamond, L.S., Keister, D.B.: Amebic Viruses and the Virulence of *E. histolytica*. *Arch. Invest. Med. (México)*, 9 (Supl. 1): 165, 1978.

# INTOXICACION POR FOSFORO BLANCO. LESIONES HEPATICAS

Dr. FERNANDO BUSTAMANTE R., Dr. GALO HIDALGO B., Dr. CARLOS ARROBA, Dr. GUSTAVO AYALA

*Servicios de Clínica y Patología, Hospital Eugenio Espejo, Quito.*

## RESUMEN

Durante los años 1980-1982, se estudió la epidemiología y las características clínicas de pacientes de este servicio intoxicados por fósforo blanco. Se revisaron un total de 40 casos, todos los cuales presentaron vómito y dolor epigástrico; 92.50/o desarrollaron ictericia. La mortalidad fue del 25.50/o. Los hallazgos patológicos demostraron, en general, que la estructura lobulillar del parénquima hepático estuvo conservado al igual que las células de Kupffer. El hepatocito se presentó con edema y condensación del citoplasma en una banda entre el núcleo y el polo secretorio. Necrosis hepatocelular se presentó solamente en siete pacientes. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 11:137, 1986).

La intoxicación por fósforo blanco, contenido en los "diablillos", es motivo de preocupación en el hospital desde hace algunos años (1) especialmente en relación con el tratamiento del coma hepático que se produce con frecuencia y es causa de muerte.

Los "diablillos" son pastillas explosivas que se encienden por raspado violento y se usan en fiestas populares; así, resulta que se hallan al alcance del público y no hay ninguna dificultad en adquirirlas, desgraciadamente tienen una elevada toxicidad, ya conocida por el pueblo y por jóvenes que intentan suicidarse. Tenemos que lamentar numerosos casos fatales en el hospital y cada año se tratan muchos más, coincidiendo con fechas de celebraciones de diciembre y enero o con la finalización del año escolar, de julio y agosto. Constituye pues este tipo de intoxicación, un alarmante problema social.

Los "diablillos" tienen cantidades variables de fósforo blanco, del 1 al 10 por ciento en peso, y de clorato de potasio hasta en un 40/o/o, incorporados en una mezcla de harina

y otros componentes no declarados. Es decir, contienen por lo menos dos sustancias tóxicas de las cuales el fósforo es particularmente hepatotóxico y el clorato de potasio altera la hemoglobina. El fósforo elemental se presenta en dos formas: como fósforo rojo y como fósforo amarillo (blanco). El fósforo rojo es no volátil, insoluble, no absorbible, no tóxico con la ingestión; el blanco es extremadamente tóxico, volátil e inflamable en contacto con agua o aire (2).

El fósforo da lugar a profundas alteraciones del metabolismo de carbohidratos y grasas y la lesión característica es la necrosis hepatocelular periportal (3) y luego, hemorragias gastrointestinales y erosiones de mucosas. La insuficiencia hepática aguda producida por la ingestión del fósforo blanco es un padecimiento que se acompaña de elevada mortalidad. Ha sido reportada una mortalidad del 150/o en pacientes que han ingerido menos de 0.8 g. y de más del 900/o en quienes han tomado 1.5 g. o más. La ingestión del fósforo sin líquidos ha presentado una mortalidad menor del 250/o, mientras



que la asociación con agua, ron cerveza, vino, del 50 al 90o/o (2). Por lo general se considera que la dosis letal en el humano es de 1 mg/kg de peso, (4).

El clorato de potasio da lugar a irritación gastro-intestinal y luego a formación de meta-hemoglobina, hemolisis y hemoglobinuria y anuria; provoca tardíamente alteraciones de aminos con elevación de la amonemia, cuyo significado en el coma hepático es conocido (1). No se conocen las lesiones producidas por el clorato de potasio en el hígado.

Como quiera que sea, el estudio esporádico de biopsias de hígado en los intoxicados, nos puso frente a una patología indefinida, difícil de reconocer y sobre todo, difícil de relacionar con el tipo de tóxicos presentes en los "diablillos".

Frente a varias interrogantes, el Servicio de Medicina Interna del hospital Espejo se ha interesado en analizar los diferentes componentes del problema médico-social y patológico, haciendo hincapié en el cuadro clínico y evolutivo, en los cambios de laboratorio y también en el substrato anatómo-patológico de esta intoxicación. Los resultados de un protocolo prospectivo se presentan en esta comunicación, como trabajo previo de un programa más grande.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un protocolo prospectivo para los años 1980, 1981 y 1982, para establecer la epidemiología, cantidad e ingestión del tóxico, tiempo transcurrido desde la ingestión hasta los primeros síntomas, iniciación de la atención médica y resultados; se puso especial interés en las manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática y en signos y síntomas extrapiramidales y variaciones del estado de conciencia.

Respecto a este último parámetro, en este estudio se agruparon los pacientes así: Grupo I, sin alteraciones del estado de conciencia, Grupo II, modificaciones del estado de conciencia entre obnubilación y estupor, y Grupo III, coma.

En el laboratorio se realizaron los exáme-

nes bioquímicos de rutina, pruebas de función hepática y exámenes de la biopsia por punción.

La punción hepática se realizó con aguja de Silvermann, pero no fue posible establecer por anticipado la fecha de su realización, porque se esperó la baja del tiempo de protrombina antes de decidir, de modo que las observaciones corresponden a diferentes períodos de la enfermedad.

Se elaboró para todos estos pacientes un esquema de tratamiento consistente en: lavado gástrico dentro de las primeras 24 horas, manejo hidroelectrolítico con soluciones glucosadas hipertónicas, plasma fresco o congelado, vitamina K, L-Dopa, antibióticos no absorbibles, lactosa, enemas evacuantes. Este protocolo terapéutico se inició al ingreso del paciente al hospital, aún antes de presentar manifestaciones de insuficiencia hepática.

Las biopsias hepáticas fueron procesadas como de costumbre: fijación en formalina neutra al 10o/o, deshidratación en etanol, inclusión en parafina luego de aclaramiento en xilol, cortes a 5 micras de espesor, coloración hematoxilina-eosina, y en muchos casos PAS, tricrómica y reticulina.

## CASUISTICA

Durante el período considerado se estudiaron 40 casos, 10 hombres y 30 mujeres. La edad de los pacientes osciló entre 2 y 59 años, encontrándose 25 pacientes entre los 10 y 19 años de edad (62.5o/o); hubo un solo niño de 2 años, que ingirió el tóxico accidentalmente. En 35 casos, la ingestión fue intencional en los restantes, aparentemente accidental.

El número de "diablillos" ingeridos varía de media unidad hasta 20 unidades. La mitad de los pacientes tomaron entre 6 y 10 "diablillos"; el 20o/o de pacientes tomaron de 11 a 20 unidades. (Tabla 1).

La mayor parte de pacientes ingirieron las tabletas de diablillos enteras (82.5o/o); los demás las tomaron semi-diluidas o diluidas con agua. En todo caso, se ayudaron con agua para la ingestión.

Tabla 1.— *Cantidad del Tóxico*

menos de 1	unidad	1	2.5o/o
1 — 5	unidades	9	22.5o/o
6 — 10	unidades	20	50.0o/o
11 — 20	unidades	6	15.0o/o
más de 20	unidades	2	5.0o/o
se desconoce		2	5.0o/o

En total se realizaron 38 biopsias por punción hepática. Pero han sido utilizables para esta revisión solamente 31, por la cantidad del material presente en los cortes y por la buena calidad de los mismos.

## RESULTADOS

### CUADRO CLINICO

Se resumen a continuación algunos hechos clínicos que pueden tener relevancia en relación con la intoxicación y lesiones producidas. Este resumen se refiere a todos los casos considerados (40 casos).

Los pacientes asistieron al hospital desde los primeros minutos, hasta 5 días después de la ingestión; la mayoría, 78o/o del total, fueron atendidos dentro de las 24 horas, y un solo caso, muy precozmente, antes de la primera hora.

Se produjo vómito en todos los casos; en 5 casos inmediatamente de la ingesta, dentro de la 1a. y 5a. hora en 17 casos (42.5o/o) y en el resto (42o/o) antes de las 24 horas (tabla 2).

Tabla 2.— *Presencia de Vómito*

menos de 1	hora	5	12.5o/o
1 — 5	horas	17	42.5o/o
6 — 10	horas	6	15.0o/o
más de 10	horas	10	25.0o/o
no datos		2	5.0o/o

Se presentó ictericia en 37 enfermos (92.5o/o), la misma que apareció entre el 2o. y el 11o. días, pero en el 82.5o/o de los casos se presentó antes del 5o. día, pudiéndose adelantar que no hubo ninguna relación entre la dosis

ingerida y la ictericia (tabla 3).

Tabla 3.— *Presencia de Ictericia*

al 2o. día	4 casos	10.0o/o
" 3er. día	15 casos	37.5o/o
" 4o. día	9 casos	22.5o/o
" 5o. día	5 casos	12.5o/o
" 6o. día	1 caso	2.5o/o
" 7o. día	0 casos	
" 8o. día	2 casos	5.0o/o
" 9o. día	1 caso	2.5o/o
sin ictericia	3 casos	7.5o/o

Todos los enfermos presentaron dolor epigástrico que duró de 1 a 3 días y luego importante sensación dolorosa en el área hepática, más manifiesta a la puño-percusión.

De acuerdo al estado de conciencia, pudimos establecer estos tres grupos de pacientes: 21 casos (52.5o/o) no presentaron alteraciones, salvo un estado de irritabilidad en algunos; cuatro pacientes manifestaron cambios severos entre obnubilación y estupor y 15 enfermos (37.5o/o) llegaron al coma (tabla 4).

La mortalidad fue de 9 casos (22.5o/o) y todos los fallecimientos se produjeron en el grupo de 15 pacientes que llegaron al coma.

Los exámenes de laboratorio evidenciaron ictericia obstructiva en el 92.5o/o de los casos, leucopenia en el 87.5o/o. Todos los pacientes fallecidos menos uno, presentaron leucopenia importante (menos de 4.000 leucocitos). En general, las transaminasas estuvieron ligeramente elevadas y en un solo caso, la elevación fue importante, correspondiendo a necrosis severa del parénquima al examen histológico. La fosfatasa alcalina se encontró ligeramente elevada y en pocos casos su incremento fue moderado. El tiempo de protrombina estuvo elevado en casi todos los casos; se esperó que se acerque a la normalidad para hacer la biopsia.

### CUADRO HISTOPATOLOGICO

En la tabla 4 se resumen los cambios morfológicos observados en los 31 casos selecciona-

Tabla 4. LESIONES HEPATICAS EN INTOXICACION POR "DIABILILLOS"

Pacient.	Dosis Diabli.	Concienc.	Icter. día	Necrosis. hepatoc.	Edema hepatic.	Condensa. citplas.	Colestas. intrac.	Colestas. extrac.
1	20	s.c.	4o.	+		+	+	+
2	10	s.c.	3o.		+++	++	+	++
3	6	s.c.	4o.		+	+	+	
4	20	s.c.	8o.		+		+	+
5	6	s.c.	11o.		+			+
6	18	s.c.	3o.	+	+++	++		+
7	8	s.c.	no			+		
8	5	s.c.	3o.				+	
9	3	s.c.	3o.	+	+++	+++	+++	+++
10	6	s.c.	3o.		+		+	+
11	6	s.c.	8o.		+	+	+	
12	3	s.c.	2o.	+	++	++		+++
13	4	s.c.	no		++			
14	10	s.c.	no					
15	4	s.c.	3o.		+		++	
16	7	s.c.	4o.		+		++	
17	5	s.c.	3o.		++			
18	4	s.c.	4o.		+		+	
19	6	obnubil.	5o.		++		+	
20	10 F	obnubil.	4o.	+		++		
21	10 F	coma	2o.	+++				
22	6	coma	2o.		+++	++	+	+
23	15	coma	3o.		+++	++	+	+
24	8	coma	3o.		+	+		+++
25	3	coma	5o.		++	+	+	+
26	4 F	coma	3o.			+		
27	4	coma	2o.		+	+	+	
28	10 F	coma					+	
29	8 F	coma	3o.				+	+++
30	15 F	coma	2o.	+	+	+		+
31	14 F	coma	9o.		++		+	+++

s.c. = sin cambios. F = fallece

dos para el estudio histológico. Como ya se anticipó en líneas anteriores, no fue posible realizar las biopsias en los primeros días de hospitalización de los pacientes, sino más bien tardíamente, desde el 4o. día en adelante; en dos pacientes que entraron en coma, la biopsia se realizó 32 y 47 días después de la ingestión del tóxico, habiendo fallecido el primero de ellos.

En general, podemos decir que la estruc-

tura lobulillar del parénquima hepático se conservó en casi todos los casos, salvo en aquellos con necrosis; es decir, las trabéculas conservaron su disposición, los espacios porta y sus componentes igual, no hubo cambios en las células de Kupffer. Pero hubo alteraciones del hepatocito en la gran mayoría de pacientes, las mismas que pueden básicamente resumirse en edema, condensación del citoplasma en una banda en-

tre el núcleo y el polo secretorio, colestasis intracelular, colestasis extracelular y a veces daño nuclear; esteatosis se observó en numerosos casos, pero leve y de distribución indiferente.

La necrosis hepatocelular se presentó solamente en 7 pacientes, y solamente en un caso fue masiva, abarcando difusamente el parénquima hepático; en los demás fue necrosis ocasional, focal, sin signos distintivos particulares. De los 7 pacientes que mostraron necrosis hepatocelular, 3 tomaron dosis altas de "diablillos" de 15, 18 y 20 unidades (casos 1, 6 y 30) 2 tomaron 10 unidades cada uno (casos 2 y 20) y 2 pacientes tomaron solamente 3 unidades cada uno (casos 9 y 12). De los pacientes con dosis elevadas, todos tuvieron vómito antes de las 4 horas y su pronóstico fue variado: uno solo falleció con 15 tabletas (caso 30), los otros dos no tuvieron ni siquiera cambios de conciencia. Entre los dos pacientes que tomaron 10 "diablillos", uno tuvo necrosis masiva del hígado (caso 21), el único con este tipo severo de necrosis en toda la casuística, y el otro tuvo leves signos de necrosis.

Edema hepatocelular se presentó en 22 casos: intenso en 5, leve a moderado en 17. Se observó condensación del citoplasma en 13 casos, a veces coincidiendo con colestasis intracelular.

Colestasis hubo en 27 de los 31 casos examinados; de ellos, 9 presentaron colestasis intracelular en forma de granulaciones parduscas de disposición difusa o polar en el hepatocito; 19 presentaron colestasis extracelular, en forma de microtrombos biliares, de distribución preferentemente centrolobulillar, aunque con frecuencia con una distribución totalmente anárquica.

No podemos hacer un relato detenido de cada uno de los casos que presentaron estas alteraciones hepatocelulares, porque el cuadro se presenta imposible de sistematizar: es decir, cualquiera de estos cambios se presenta con ingestión de pocas o muchas tabletas de "diablillos".

## DISCUSION

La intoxicación por "diablillos" es la más frecuente en nuestro hospital, sobre todo a fines del año escolar y en período navideño; la ingestión intencional con propósitos de suicidio, el tipo de "clientela" del hospital Eugenio Espejo, se orienta a este tipo de "veneno" de fácil acceso, y llama la atención la baja o casi nula intoxicación por barbitúricos u otras sustancias.

La mayor parte de pacientes son jóvenes y adolescentes aparentemente en buena salud antes de la intoxicación. Toman los diablillos enteros o diluidos con agua, y todos presentan vómito dentro de las primeras horas de la ingestión. Presumimos que la absorción es rápida y alta, a pesar de que hay autores que han descrito que la absorción del fósforo blanco es lenta (4), pues en todos se presentan los síntomas característicos aún cuando todos tuvieron atención relativamente inmediata, dentro de las primeras 24 horas. Es presumible entonces que la circulación entero-hepática expone al parénquima hepático muy rápidamente frente al tóxico.

Parece que deberíamos admitir que se trata de una intoxicación mixta por fósforo blanco y por clorato de potasio, pero domina el cuadro clínico de intoxicación, fosfórica, como ha sido descrito por otros autores: vómito, ictericia a partir del tercer día, dolor en área hepática, cambios en el estado de conciencia que van de irritabilidad y apatías hasta el coma. La evolución coincide también y se reconocen tres etapas: 1a.) caracterizada por náusea y vómito, dolor abdominal, diarrea, hematemesis, que pueden evolucionar procozmente a estados de shock y coma dentro de las primeras 24 horas; 2a.) un período aparentemente latente de 1 a 3 días, sin mayor sintomatología; y 3a.) falla hepática progresiva, insuficiencia renal, compromiso serio del SNC. La muerte en la fase temprana se debe a shock o fibrilación ventricular o asistolia (2).

Consideramos la ictericia de tipo obstructivo por edema hepatocelular, con fosfatasa al-

calina elevada, y la leucopenia a veces severa, por probable acción tóxica a nivel de la médula; no está claro si por el fósforo o el clorato de potasio.

Resumiendo podríamos decir que el cuadro clínico de estos pacientes; tiene una imagen bastante característica y definida, reconocible como una entidad y probablemente asimilable a la intoxicación por fósforo blanco. Pero es una imagen evasiva, inestable en todo caso, sin relación con los datos de dosis o forma de ingestión del tóxico; o de su eliminación parcial por el vómito precoz. El número de "diablillos" ingeridos es pequeño o grande en cualesquiera de los tres grupos que hemos considerado de acuerdo al estado de conciencia; la evolución es impredecible y no guarda relación directa con la dosis del tóxico, con el tiempo transcurrido hasta la aparición del vómito o lavado gástrico, con el comportamiento clínico, los hallazgos de laboratorio y el cuadro histopatológico. Es interesante mencionar que en el grupo II estuvo el caso de la niña de 2 años de edad, que se mantuvo apática e icterica por un mes. El tratamiento instaurado, que hemos iniciado precozmente, con una intención "profiláctica" sin duda dio resultados favorables desde el punto de vista clínico, pero no puede ser documentado histológicamente el beneficio a nivel hepático.

Las defunciones se produjeron entre los días 5 y 10, a excepción de una paciente que luego de haber superado desde el punto de vista clínico y de laboratorio un primer episodio de coma hepático, presentó un nuevo estado de coma y falleció a los 32 días. Creemos que si el paciente supera los 10 o 12 primeros días, el pronóstico mejora significativamente.

Los cambios histopatológicos son del todo inespecíficos, y aún más, no tienen casi nada que ver con la intoxicación fosfórica, aparte quizá de la leve esteatosis: la necrosis periportal característica no se observó en ningún caso. Sin embargo, no hay duda de que la mezcla de los "diablillos" es un hepatotóxico, puesto que los pacientes que tienen evolución fatal, todos mueren en coma hepático, y puesto que en todos los casos hay algún grado de lesión hepática

reconocible al microscopio.

Lo que no podemos establecer es una relación directa etiopatogénica entre dosis aparente y manifestaciones. Para explicar esta incoherencia hemos especulado sobre muchos factores que vale enumerar: 1) la composición de los "diablillos" es muy variable, pudiera ser que hay lotes más tóxicos, más solubles y más absorbibles unos que otros, que contengan algunos un tóxico no conocido. 2) A pesar del aparente buen estado de salud de los presuntos suicidas, no conocemos nada de sus particulares susceptibilidades, del estado del hígado antes del tóxico, de la posible utilización de fármacos antes del envenenamiento. 3) Mala información de parte de los pacientes o sus familiares sobre la dosis tóxica ingerida. 4) El tratamiento benefició sin duda a varios pacientes que llegaron al coma y permanecieron varios días en él y luego se recuperaron; pero sus biopsias mostraron lesiones comparables a las de pacientes con menor dosis tóxica. 5) Estamos presumiendo que lo más importante es la lesión hepatocelular por intoxicación fosfórica, pero sabemos que el clorato de potasio puede tener gran significado en la producción del coma. Y finalmente, 6) en cuanto al examen histopatológico, es definitivo el hecho de que las biopsias no se realizaron dentro del mismo plazo en todos los pacientes y más bien se practicaron en forma muy irregular. Es posible que, con un protocolo más riguroso, pudiéramos encontrar mayor correlación entre dosis, evolución, pronóstico y cambios histopatológicos.

Creemos, por la discusión que antecede, que esta comunicación no es sino un planteamiento inicial del problema, que exige una consideración más detenida en el futuro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bustamante, F., Espinosa, F. y Orti, E.: Experiencias con L-Dopa: L-Dopa en el tratamiento del Coma Hepático y Profilaxia en estados de Pre-coma. L-Dopa en la Intoxicación por Fósforo Blanco. *Boletín Méd. del H. E. Espejo*, 1: 57, 1974.

2. Haddad, L.: *Poisoning and Drug Overdose*. W.B. Saunders Co. Ed., Philadelphia, p. 740-741, 1983.
3. Robbins, S.L. and Contran, R.S.: *Patología Estructural y Funcional*. Interamericana, México, p. 952, 1984.
4. Pérez, V.: *Hígado y Drogas*. Paidós, Argentina, p. 217-218, 1969.

# INCIDENCIA DE ENFERMEDAD TROFOBLASTICA EN EL HOSPITAL GINECO OBSTETRICO "ISIDRO AYORA" EN 1983

Dr. VIRGILIO TERAN V., Dr. ANDRES CALLE M., Obst. MARCIA MENDOZA V., Dr. CARLOS DOMINGUEZ Z., Dra. CARMEN ALVAREZ y Dr. JAIME ZAPATA

*Hospital Isidro Ayora y Facultad de Medicina, Quito*

## RESUMEN

Se realiza un estudio retrospectivo de enfermedad trofoblástica en el Hospital Gineco Obstétrico "Isidro Ayora" en el año 1983. Se discuten los factores que pueden influir en su génesis como edad, número de gestaciones y condiciones socioeconómicas. La incidencia para dicha patología en el año indicado es de 1 por cada 688 gestaciones. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 11:145, 1986).

La íntima relación entre mola hidatiforme y coriocarcinoma se manifiesta en la epidemiología de estas enfermedades. El coriocarcinoma puede aparecer después de cualquier gestación, pero el riesgo aumenta cuando existe un cuadro de mola (1). La mola hidatiforme pertenece a un grupo de lesiones neoplásicas del tejido trofoblástico, que incluye además el corioadenoma destrúens (mola invasiva) y el coriocarcinoma. La mola hidatiforme constituye la fase final de un embarazo con degeneración de las vellosidades, las cuales se vuelven hidrópicas y el trofoblasto experimenta proliferación (2). El corioadenoma destrúens demuestra invasión local del miometrio por las vellosidades de la mola, en tanto que el coriocarcinoma es un tumor invasor, generalmente metastásico (3). La incidencia de la mola se expresa en relación al número total de embarazos en una comunidad. En el año de 1983, en la maternidad "Isidro Ayora" se produjeron 20.666 gestaciones, de ellos 30 casos de enfermedades trofoblásticas,

lo que da una incidencia de 1 por 688 gestaciones. En los Estados Unidos, esta incidencia es de 1: 1700, mientras que en Indonesia es de 1:85 gestaciones (5). En la China, un estudio retrospectivo de 7.5 millones de embarazos revelan 5.863 molas, lo que da una incidencia de 1: 1290 gestaciones (11).

## MATERIALES Y METODOS

Historias clínicas de pacientes diagnosticadas de enfermedad trofoblástica en el hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" en el año 1983, desde enero a diciembre, las mismas que fueron tomadas del servicio de estadística del hospital, incluyendo en todas el estudio histopatológico correspondiente.

## RESULTADOS

La tabla 1, demuestra la incidencia de la enfermedad trofoblástica por edad.

Tabla 1.— *Enfermedad trofoblástica y edad*

EDAD	CASOS	o/o
15 — 19 años	1	3.3
20 — 24 años	8	26.6
25 — 29 años	8	26.7
30 — 34 años	4	13.3
35 — 39 años	2	6.6
40 — 44 años	3	10.0
45 — 49 años	3	10.0
50 — 54 años	1	3.3
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

En nuestro estudio la mayor incidencia de enfermedad trofoblástica se encontró entre los 20 a 24 años, en tanto que la menor incidencia se encuentra en menores de 19 años y mayores de 50 años.

La mayoría de los autores coinciden en que el riesgo de un embarazo molar es mayor en mujeres por sobre los 40 años (1); en tanto que otros autores, como Slocumb y Lund (4) sugieren que las mujeres jóvenes tienen sustancialmente mayor riesgo. Bagshawe y cols. (5), Teoh y cols. (6) y Hayashi y cols. (7), mantienen la opinión de que las cifras de incidencia son mayores en mujeres jóvenes. Es posible que el número de enfermedades trofoblásticas disminuya en el grupo de mayor edad, por cuanto las gestaciones en este grupo etario son menores en relación a mujeres más jóvenes y que es lo que en forma aparente disminuiría su incidencia.

La tabla 2, demuestra la incidencia de la enfermedad trofoblástica por el número de gestaciones.

La mayor incidencia es notable en mujeres con menos de 6 gestaciones y especialmente en mujeres que han tenido un número menor a 3 gestaciones. Con frecuencia se asocia la paridad con la incidencia de mola, pero es probablemente una consecuencia indirecta del efecto de la edad materna sobre la incidencia (1). Matalon y cols. (8), y Yen y cols. (9), en estudios en los cuales examinan la paridad con control de la edad materna, no encuentran efecto de la pari-

Tabla 2.— *Enfermedad trofoblástica y número de gestaciones*

GESTACIONES	CASOS	o/o
1 — 3	14	46.7
4 — 6	8	26.7
7 — 9	3	10.0
10 — 12	3	10.0
13 — 15	1	3.3
16 — 18	1	3.3
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100.0</b>

dad en la incidencia de enfermedad trofoblástica.

La tabla 3, relaciona el estado socioeconómico con la incidencia de enfermedad trofoblástica.

Tabla 3.— *Condición socioeconómica y enfermedad trofoblástica*

C.S.E.	CASOS	o/o
Mala	6	20.0
Regular	19	63.3
Buena	5	16.6
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100.0</b>

La clasificación del estado socioeconómico es uno de los parámetros de más difícil evaluación y para el presente caso hemos tomado en cuenta datos de ingreso familiar y presencia de servicios básicos sanitarios.

Se calificó como Mala: ingreso menor de 4000 sucres mensuales, sin servicios sanitarios básicos; regular: ingresos entre 4000 y 6000 sucres mensuales, con o sin servicios sanitarios básicos; buena: ingresos mayores de 6000 sucres mensuales, con servicios sanitarios básicos. (En 1983, 4000 sucres mensuales era el mínimo vital).

La mayor incidencia de la enfermedad se encuentra en el estado socioeconómico calificado como regular, a pesar que el tipo de paciente



que generalmente acude por los servicios del hospital objeto del estudio, es aquella persona de bajas condiciones socioeconómicas. En el Asia, Acosta-Sison (10), señala que la mala alimentación y el bajo nivel socioeconómico aumenta la incidencia de molas; pero, Bagshave y cols. (5), en estudios realizados en Inglaterra, no encuentra ninguna relación en la incidencia al respecto del estado socioeconómico.

La tabla 4, clasifica la incidencia de cada una de las enfermedades trofoblásticas.

Tabla 4.—Incidencia de enfermedades trofoblásticas

PATOLOGIA	CASOS	o/o
Mola Hidatiforme	23	76.6
Coriocarcinoma	6	20.0
Corioadenoma destrúens	1	3.3
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100.0</b>

De los 30 casos de enfermedad trofoblástica, en forma sorprendente 6 casos se presentan como coriocarcinoma que es un porcentaje alto. El coriocarcinoma tiene un riesgo de aparición después de una mola del 2 al 30/o (1); pero, en nuestro estudio el riesgo fue del 20/o; esta patología se presentó en los casos de mayor edad materna. Nakano (10), afirma que el riesgo de complicación maligna de una mola, aumenta con la edad materna. El corioadenoma destrúens o mola invasiva tiene una incidencia menor a la que nosotros hemos encontrado.

## CONCLUSIONES

La mayor incidencia de la enfermedad trofoblástica se encontró en mujeres menores de 29 años de edad, quizá porque en este grupo etario es mayor el número de gestaciones.

Las gestaciones con mayor incidencia de enfermedad trofoblástica fue de pacientes con menos de 3 gestaciones, pero este dato no puede ser determinante por cuanto no se controló

la edad.

Es indudable que el tipo de paciente que acude a la maternidad "Isidro Ayora" es en su gran mayoría del nivel socioeconómico medio y bajo y por ello la incidencia es mayor.

Se encuentra una alta incidencia, en relación a otros estudios de coriocarcinoma, quizá porque el período de un año en estudio es muy corto para este tipo de análisis.

La incidencia de enfermedad trofoblástica en la maternidad "Isidro Ayora" en el año de 1983, fue de 1 por cada 688 gestaciones.

El alto porcentaje (20/o) de degeneración maligna de la mola en el año de 1983, constituye un factor alarmante sobre la peligrosidad de la mola en nuestro hospital.

## BIBLIOGRAFIA

1. Buckey, J.: Epidemiología del embarazo molar y del coriocarcinoma. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1: 199, 1985.
2. Frohlich, E.: Raypins Medical Secensuse Examinations, ed XIII, Lippineott Company, Philadelphia, p. 825, 1981.
3. Acosta-Sison: Díaseses of the chorion: hydatiform mole, syncytioma and choriocarcinoma. GrennHill, Obstetrica, ed XIII, Philadelphia and London, W.B. Saunders, p. 53, 1965.
4. Slocumb, J.C., Lund, C.J.: Incidence of trofoblastic disease: increased trate in yoingest age group. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 104: 421, 1969.
5. Bagshawe, K.D., Lawler, S.D.: Choriocarcinoma. In: Cancer epidemiology and prevention. Schattenfeld D., Fraumeni J.F., ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 909, 1982.
6. Teoh, E.S., Dawood, M.Y., Ratnam, S.S.: Epidemiology of hydatiforme mole in Singapore. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 110: 415, 1971.
7. Hayashi, K., Bracken, M.B., Freeman, D.H., Hellenbrand, K.: Hydatiforme mole in the United States (1970-1977): a statistical and theoretical analysis. *Am. J. Epid.*, 89: 258, 1982.
8. Matalon, M., Modan, B.: Epidemiologic aspects

- of Hydatidiforme mole in Israel. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 112: 107, 1972.
9. Yen, S., MacMahan, B.: Epidemiologic features of trophoblastic disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 101: 126, 1968.
  10. Nakano, R., Sasaki, K., Yamoto, M., Hata, H.: Trophoblastic disease: analysis of 342 patients. *Gynecol Obstet. Invest.*, 11: 237, 1980.
  11. Song, H., Wu, B., Tang, M., Wang, Y.: Trophoblastic tumors: diagnosis and treatment. Chinese Academy of Medical. Science. *Beijing Chine*, 1981.

## LOS INDICADORES DEL TRANSPORTE DE HIERRO CORPORAL EN ESCOLARES DE QUITO

Dr. RAMIRO ESTRELLA, Dr. SERGE HERCBERG, Dr. EDMUNDO ESTEVEZ,  
Dra. PILAR GALAN, Dr. MIGUEL DAVILA, Dr. ANDRES CALLE, Dr. PATRICIO  
MUÑOZ, Sr. LUIS VERGARA, Dr. ELIAS ALTAMIRANO, Dr. GUILLERMO  
FUENMAYOR, Dr. JOHN ROSEMBERG, Dr. EDUARDO VILLACIS,  
Dra. GRACIELA MAGGI y Dr. RODRIGO YEPEZ

*Laboratorio de Investigaciones de Bioquímica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito. Centre de Recherche sur les Anémias Nutritionales, Institut Scientifique et Technique de l'Alimentation. Paris*

### RESUMEN

Se determinaron valores hematológicos en 50 niños quiteños comprendidos entre 6 y 10 años de edad y en buen estado nutricional, encontrándose 5 niños con hierro sérico bajo 10  $\mu\text{mol/l}$  y 3 con un porcentaje de saturación de transferrina inferior a 15%. El hierro sérico fue dosificado paralelamente en París obteniéndose valores estadísticamente similares a los encontrados en Quito.

Se procedió a suplementar a los 50 niños con hierro elemental (25 mg/día) en forma de sulfato ferroso durante 60 días observándose un incremento estadísticamente significativo de los valores de hierro sérico, hemoglobina y porcentaje de saturación de hierro. Así mismo, luego de la suplementación 27 niños incrementaron en más de 1 gramo sus valores de hemoglobina demostrando haber sido verdaderamente anémicos, 5 de estos niños correspondían a los 14 que inicialmente fueron catalogados como anémicos. Ningún niño presentó valores de hierro bajo 10  $\mu\text{mol/l}$  como tampoco valores de saturación de transferrina inferiores a 15%.

El contraste entre el alto número de niños anémicos (54%) y el reducido grupo de niños con deficiencia demostrable de hierro (10%) puede deberse a procesos inflamatorios o infecciosos que afectan los valores de los indicadores del transporte de hierro corporal y que no fueron controlados en el estudio. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 11:149, 1986).

La anemia ferropriva, aún de grado leve o moderado, tiene repercusiones importantes sobre el crecimiento, la respuesta inmunitaria, la capacidad de trabajo y de aprendizaje; la deficiencia de hierro sin manifestaciones hematológicas puede ocasionar trastornos similares (1-6). Uno de los grupos con riesgo incrementado de sufrir deficiencia de hierro constituyen los infantes y los niños pequeños quienes, debi-

do a su rápido crecimiento, tienen necesidades incrementadas de hierro, las mismas que no siempre son satisfechas por los aportes dietéticos (7-9). Los altos índices de prevalencia a nivel mundial, que llegan a 30-50% en los llamados "países subdesarrollados" (12,13), hacen de la anemia ferropriva uno de los problemas prioritarios de salud pública. El estudio de la deficiencia de hierro se ha basado habitualmen-

te en la dosificación de hemoglobina sérica, pero la hemoglobina representa solo uno de los aspectos de la situación del hierro corporal. El estado real del hierro orgánico se obtiene en base a los datos tanto de los indicadores de la reserva corporal (e.g. Ferritina sérica), de los indicadores del transporte del hierro (e.g. hierro sérico, capacidad total de fijación del hierro, coeficiente de saturación de hierro), así como de los indicadores de anemia, uno de los cuales es la hemoglobina (14).

En el presente trabajo estudiamos la respuesta hematopoyética y el comportamiento de los indicadores hematológicos del estado de hierro, a un ensayo de suplementación en un grupo de escolares que habitan en altura y correlacionamos los indicadores de anemia con los indicadores de transporte de hierro.

## MATERIALES Y METODOS

Se seleccionaron 55 niños de edades comprendidas entre los 6 y los 10 años quienes asistían a una escuela particular de Quito (2.800 m. de altura (15). 23 fueron mujeres con un promedio de edad de 95 meses ( $SD \pm 18$ ), y 32, varones con edad promedio de 99 meses ( $SD \pm 16$ ). Los niños escogidos se encontraban en buenas condiciones nutricionales y de salud; el peso y talla promedio se presentan en la tabla 1. Ninguno de los niños había tomado hierro o drogas susceptibles de modificar su estado de hierro

corporal los 3 meses que precedieron al estudio. Se explicó detalladamente los pormenores del proyecto de suplementación a los padres de familia y se obtuvo, en todos los casos, el consentimiento para incluir a los niños en el programa.

El día 0 se obtuvo una muestra de sangre venosa de cada uno de los 55 niños, en la cual se determinó hematocrito, por microcentrifugación capilar; hemoglobina, hierro sérico y capacidad total de fijación de hierro por método espectrofotométrico, y se calculó el coeficiente de saturación del hierro. En 53 muestras se realizó la dosificación de hierro sérico en París.

Se procedió a continuación a suplementar a los niños con 25 mg/día de hierro elemental, en forma de sulfato ferroso Fer—in—sol de la casa Mead Johnson durante 60 días.

El día 60 se obtuvo una nueva muestra de sangre de 50 niños que cumplieron el programa de suplementación y se realizó las mismas dosificaciones de laboratorio que el día 0.

Los análisis estadísticos efectuados con los valores obtenidos fueron: Test t. de Student, y Test de diferenciación de proporciones de 2 poblaciones (16–18).

## RESULTADOS

Los 53 valores de hierro sérico analizados en los laboratorios de Quito y París (día 0) se observan en la tabla 2. No hubo diferencia significativa entre las 2 dosificaciones.

Tabla 1.— Peso y talla (promedio  $\pm$  SD) de los 55 niños incluidos en el estudio

SEXO	SOMATOMETRIA N	P E S O (Kg)		TALLA (cm)	
		$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
Mujeres	23	23.7	$\pm 5.4$	122.8	$\pm 11.9$
Hombres	32	25.5	$\pm 6.4$	125.3	$\pm 8.5$
Total	55	24.8	$\pm 5.8$	124.2	$\pm 9.9$

Tabla 2.— Valores de hierro sérico (mínimo, máximo, promedio, desviación estandar): comparación de las dosificaciones en Quito y París.

LABORATORIO	HIERRO SERICO (umo1/1)					P
	N	Min.	Max.	$\bar{x}$	SD	
Quito	53	7.5	25.7	14.4	6.3	NS
París	53	7.0	24.1	13.5	6.2	

Tabla 3.— Evaluación de los parámetros hematológicos: Día 0 — Día 60. Promedio y desviación estandar (50 niños)

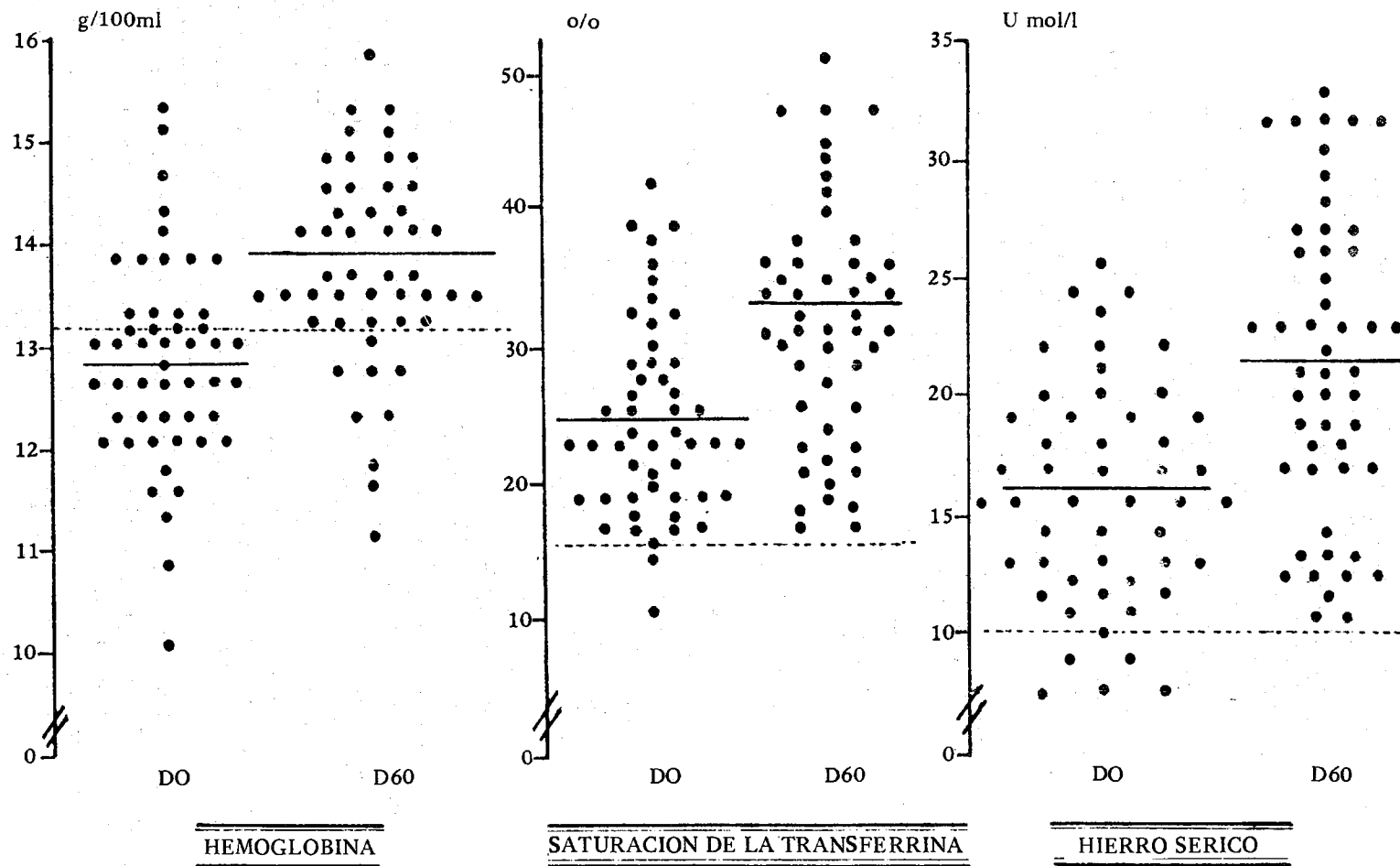
VALOR PARAMETRO	Día 0		Día 60		Valor de p
	$\bar{x} \pm$	SD	$\bar{x} \pm$	SD	
Hemoglobina (9/100ml)	12.92	0.99	13.86	0.97	<0,001
Hematocrito (o/o)	40.08	3.06	41.2		NS
Hierro Sérico (umo1/1)	16.11	4.42	21.65	6.40	<0,001
Capacidad total de fijación de hierro (umo1/1)	63.43	7.53	67.02	7.53	NS
Coefficiente de saturación de hierro (o/o)	25.43	7.01	32.27	8.20	<0.001

Los datos del día 0 y del día 60 se presentan en la tabla 3, observándose un incremento significativo de los valores de hemoglobina, hierro sérico y coeficiente de saturación de hierro. La evolución de la distribución de los valores de hemoglobina, hierro sérico y coeficiente de saturación de transferrina se presentan en la figura 1.

En el día 0, 36 niños tuvieron valores de hemoglobina inferiores a 13.3 g/100ml, que debería ser considerado como el límite inferior a la normalidad según los valores de la OMS ajustados para la altura y para la edad del grupo de

estudio (14), 5 niños tuvieron valores de hierro sérico inferiores a 10 umo1/1 y 3 valores de saturación de hierro inferiores a 15o/o. En el día 60, 9 niños tuvieron hemoglobina inferior a 13.3 g/100 ml. Ningún niño tuvo valores inferiores de hierro sérico como tampoco de saturación de hierro. De los 50 niños, 27 incrementaron su valor de hemoglobina en más de 1 g. debiendo considerarse que el inicio del programa eran niños verdaderamente anémicos; 22 de estos niños que incrementaron significativamente su hemoglobina, correspondían a los 36 que inicialmente presentaron valores inferiores a 13.3

Figura No. 1.— Evolución de la distribución de Hemoglobina, Hierro Sérico y Coeficiente de Saturación de la Transferrina.



g/100ml y 5 correspondió a los 14 niños con valores considerados "normales" el día 0.

## DISCUSION

Puesto que la hemoglobina es el compuesto férrico de más fácil medición parecería aceptable basar la estimación del estado de hierro en la dosificación de hemoglobina sérica; sin embargo este parámetro no representa fielmente el estado de las reservas de hierro ni la situación del hierro transportado, necesitando-se para un estudio exacto de la situación del hierro de la complementación con pruebas que detecten las distintas facetas del hierro corporal (14).

Por otra parte, la dificultad que representa precisar el límite inferior de Hb para definir el concepto de anemia, especialmente en individuos que habitan en altura, así como la notable superposición de valores de hemoglobina de sujetos "normales" y de sujetos deficientes en hierro que habitualmente se presentan en los estudios epidemiológicos (10, 20-21), han determinado que en la actualidad el criterio más aceptado para el diagnóstico de anemia ferropriva sea la respuesta de la hemoglobina o un ensayo de suplementación con hierro, considerándose significativo el aumento de más de 1g/100ml de Hb (22-24).

En nuestro ensayo empleamos una dosis de suplementación de 25 mg/día de hierro elemental, la cual es algo inferior a dosis empleadas en otros estudios en escolares: 30-40 mg/día (25, 26) o 2 mg/Kg/día (6).

De los 36 niños que en el día 0 tuvieron valores de hemoglobina inferiores a 13.3 g/100 ml, 22 incrementaron en más de 1g/100ml su hemoglobina luego de la suplementación; paralelamente 5 de los 14 niños (35o/o) originalmente catalogados como normales incrementaron en más de 1g su hemoglobina, demostrando haber sido verdaderamente anémicos al inicio del estudio, lo que, coincidiendo con estudios similares, a distintas edades (19, 23, 27-30) sugeriría que los valores de hemoglobina de la OMS (ajustados para la altura, en

nuestro caso), subestiman la prevalencia de anemia.

El hierro sérico, la capacidad total de fijación de hierro y el coeficiente de saturación de hierro, son los indicadores del transporte de hierro en la sangre y ellos no varían, normalmente, hasta que los depósitos de hierro son totalmente depletados.

El hierro sérico y la capacidad de fijación de hierro se miden frecuentemente por técnicas espectrofotométricas; la dosificación es larga y sujeta a errores debidos al hierro contaminante presente en el medio ambiente (31).

Las importantes variaciones nictamerales del hierro sérico y de la capacidad de fijación del hierro (14, 32) se traducen a menudo por un diagnóstico falsamente positivo o falsamente negativo cuando la saturación de transferina, o el hierro sérico son los únicos test utilizados para determinar la carencia de hierro (6). Alrededor de los 3 años de edad, en el transcurso del día, los valores están altos en la mañana y bajos en la noche; la amplitud de esta variación oscila entre un promedio de 47o/o en la mañana a un promedio de 13o/o en la noche (10).

El hierro sérico, por otra parte, puede aumentar en casos de infecciones o síndromes inflamatorios, en tanto que la capacidad de fijación del hierro disminuye en estos casos (32, 33) por lo que es necesario tomar en consideración, estos procesos cuando se quiere tener una idea global del hierro corporal.

En nuestro estudio no fueron controlados los procesos infecciosos, lo cual explicaría el contraste entre el alto índice de niños anémicos demostrado por la respuesta a la suplementación (54o/o) con el reducido grupo de niños con deficiencia demostrable de hierro sérico (10o/o).

## CONCLUSIONES

Al parecer la incidencia de anemia ferropriva es alto en escolares quiteños y la sola dosificación de hemoglobina sérica no evidencia la magnitud del problema. Se hace necesaria la realización de pruebas de suplementación en

muestras representativas de la población, ajustando la dosis del hierro de suplementación, a fin de obtener valores hematológicos de referencia a distintas edades y según las diversas condiciones de la población nacional. Para la determinación adecuada del estado de hierro corporal es necesario que los estudios de investigación controlen los procesos infecciosos o inflamatorios y se determinen los indicadores de las reservas de hierro (vg. ferritina sérica).

## BIBLIOGRAFIA

1. Beard, J.: Effect of iron deficiency anemia on steady state work performance at high altitude in: *Biochemistry and Physiology of iron*. New York, Elsevier Biomedical, 1982.
2. Devhuti, V., y Chandra, R.: Consecuencias funcionales de la deficiencia de hierro en: *El hierro en la alimentación del lactante y del niño*. Suiza, Nestle Nutrition, 1984.
3. Ericsson, P.: The effect of iron supplementation on the physical work capacity in the elderly. *Acta. Med. Scand.*, 188: 361, 1987.
4. Mc Dougall, A., Anderson, R., Mc Nab, G. and Katz, J.: The immune response in iron-deficient children impaired cellular defense mechanisms with altered humoral components. *J. Pediatr.* 86: 833-843, 1975.
5. Dillon, J.: Nutrition, defenses inmunitaires et infections. en: *Nutrition et Sante Publique*. París, Techniquet et Domentation, 1985.
6. Soemantria, G., Pollit, E., Kim, I.: Iron deficiency anemia and educational achievement. *Amer. J. Clin. Nutr.* 42: 1121, 1985.
7. Dallman, P., Siimes, M., Stekel, A.: Iron deficiency in infancy and childhood. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 33: 86, 1980.
8. Dommergues, J., Breton, M., Ducut, B., Yuart, J., Rossignol, C., Tchernia, G.: Carence en fer chez la nourrisson. *Arch. Fr. Pediatr.* 41: 623, 1984.
9. Sadowitz, P., Oski, F.: Iron status and infant feeding practicer in an urban ambulatory center. *Pediatrics*, 72: 33, 1983.
10. Hercberg, S., Galan, P.: Assesment of iron-deficiency in populations. *Rev. Epidem. et Sante Publ.* 33: 228, 1985.
11. World's Health Organization. Nutritional Anemia. *Technical Report series*. 53. WHO. Geneve, 1972.
12. Hercberg, S., Soustre, y, Galán, P.: Groupes a risque de carence en fer. *Information dietetique*, 2: 35, 1984.
13. Baker, S., Demayer, E.: Nutritional anemia its understanding and control with special reference to the work of the world Health Organization. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32: 368, 1979.
14. Hercberg, S.: Evaluation du statut en fer des populations. Choix des indicateurs et dimension du problema de la carence en fer en termes de sante publique. *Thase pour le Doctorat D'Etat es scienci*. París, Université París, 1986.
15. Terán, F.: *Geografía del Ecuador*. Quito, Libresa. 11a. Ed. 1984.
16. Papoz, L.: Methodes épidemiologiques. dans: "Nutrition et Sante Publique". París, *Technique et Documentation*, 1985.
17. Schwartz, D., Lazar, P., Papoz, L.: *Statistique medicate et biologique*. París, Flammarion, 1985.
18. Daniel, W.: *Bioestadística*. México, Editorial Limusa. S.A. 1980.
19. Estrella, R., Maggi, G., Larreategui, J.: Valores Hematológicos de referencia en preescolares de Quito. *Tesis para la obtención del título de especialistas en Pediatría*. Quito. Facultad de Ciencias Médicas. 1986.
20. Cook, J., Finch, C., Smith, N.: Evaluation of the iron status of a population. *Blood*, 48: 449, 1976.
21. Cook, J., Clements, A.: Assesing iron status of a population. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 32: 2115, 1979.
22. International nutritional anemia consultative group: *Iron deficiency in infants and childhood* A report of INACC. Washington, the Nutrition Foundation. 1981.
23. Diggers, D., Reeves, J., Dallman, P.: Iron deficien-



cy in one years old. infants: comparision of results of a therapeutie trial in infants with anemia or low normal hemoglobin. values. *The journal of Pediatrics*, 98: 753, 1981.

*Biochemistry and Behavior*. Editid by. E. Pollit and R.C. LEIBEL. New York. Raven Press. 1982.

24. Dallman, P., Reeves, J.: Diagnóstico de laboratorio de la deficiencia de hierro. en: *El hierro en la alimentación del lactante y del niño*. Suiza. Nestle Nutrition. 1984.
25. Gopaldas, T.: Prophylactic suplementation in children. *Indian Ped.*, 22: 723, 1985.
26. Gopaldas, T., Kale, M.: Prophylactic supplementation for underprivilegeu school boys. Two levels of dosing ano efficacy of teacher distribution. *Indian Ped.*, 22: 731, 1985.
27. Margolis, H., Hardison, H., Beroert, Dallman, P.: Iron deficiency in children: relationship between pretreatment laboratory tests and subsequent hemoglobin response to iron therapy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 34: 2158, 1981.
28. Yépez, R., Dávila, M., Estévez, E., Estrella, R. Muñoz, P., Galán, P., Hercberg, S.: Avances en la investigación sobre carencia de hierro. *V Congreso Nacional de Patología*, Quito. 1986.
29. Hercberg, S., Galán, P., Soustre, y Dop M., Devanlay, M., Dupim, H.: Effects of iron suplementation on serun ferritin and other hematological indices of iron statut in menstruating women. *Ann. Nutr. Met.*, 29: 232, 1985.
30. Singla, P., Marwah, P., A Garwal, K.: Deficiency anemias in pregnant women in Northern India: estimation of prevalence baseo on response to hematime suplementation. *India. J. Prev. Soc. Nev.*, 14: 64, 1984.
31. Hamilton, L., Gubler, C., Cartwright, G., Wintrube, M.: Diurnal variation in the plasma iron level of mon. *Proc. Soc. expt. Biol. Med.*, 75: 25, 1950.
32. Milman, M., Cohm, J.: Serun iron, Serun transferrn and transferrn saturation in healthy children without iron deficiency. *Eur. J. Pediatr.*, 143: 96, 1984.
33. Dallman, P.: Biochemical and hematologia indicer of iron deficiency. In: *Iron deficiency Brain*

# HALLAZGOS CITOGENETICOS EN VEINTIDOS TRASTORNOS HEMATOLOGICOS PRELEUCEMICOS Y LEUCEMICOS

Dr. CESAR PAZ Y MIÑO

*Unidad de Genética Médica. Fundación "Simón Bolívar" — Unidad de Investigación Médica. Quito-Ecuador*

## RESUMEN

Se presentan los resultados citogenéticos de 22 trastornos hematológicos preleucémicos y leucémicos, haciendo una revisión de las alteraciones cromosómicas más frecuentes y su implicación en la clínica, diagnóstico y evolución de la enfermedad. Se estudió 8 Leucemias Agudas (LA), 6 y 2 Eosinofilias. Las preparaciones cromosómicas se hicieron con técnica directa, los cromosomas se los estudió con tinción normal Giemsa, bandas Q y bandas GTG. Las edades de los pacientes oscilan entre 9 y 63 años. Los cromosomas más implicados en reestructuraciones y aneuploidías fueron el 9, el 22 y el 8 en 22,70/o de casos; el 18 en 18,10/o; el 17 en 9,090/o y el resto de cromosomas: 5, 11, 15, 21 y otros inespecíficos del grupo C y D en 4,50/o cada uno. Estos hallazgos citogenéticos coinciden con los referidos en la literatura. Los hallazgos más frecuentes fueron la translocación 8;14 en la LAL; la translocación 15;17, la t (8;21) y la trisomía 8 en la LANL; el cromosoma filadelfia (Ph) en la LMC; el marcador 5q- (delección del brazo largo del cromosoma 5) y la trisomía 18 en los SMD; en las eosinofilias no se encontró alteraciones cromosómicas. Se hace también una breve revisión de datos de la literatura sobre los oncogenes secuenciales en los sitios de las reestructuraciones cromosómicas implicadas en las leucemias, como son los oncogenes c-fis y erb A1 en la translocación 15q22; 17q21 en las LANL, el c-fms en el 5q- y el c abl-bcr implicado en el cromosoma Ph, sobre los oncogenes se revisa la posible implicación en el desarrollo de los procesos malignos. Finalmente se resalta la importancia de la citogenética y su idónea utilización en la clínica y la investigación. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 11:157, 1986).

## INTRODUCCION

En 1960, Nowell (1) reporta la primera anomalía cromosómica relacionada con un proceso maligno, la describió como una anomalía de un cromosoma del grupo G, al que llamó Cromosoma Filadelfia, por el sitio en que fue descrito. Desde aquel momento los estudios citogenéticos encaminados a relacionar alteraciones cromosómicas específicas con alteracio-

nes hematológicas han sido innumerables. Las nuevas técnicas en citogenética, la sencillez relativa de las mismas, el bandeo de los cromosomas y la genética molecular, han sido de gran ayuda para dilucidar las cuestiones relacionadas con los cambios cromosómicos en los procesos hematológicos premalignos y malignos.

La citogenética aplicada a la clínica, hoy centra su estudio en los siguientes aspectos (2): (a) detección de alteraciones cromosómicas co-

mo medio diagnóstico; (b) clasificación citogenética de los procesos hematológicos; (c) caracterización de los diferentes grados de desarrollo de la enfermedad; (d) evaluación de la remisión o agudización de la enfermedad, y (e) pronóstico de la enfermedad.

A parte de la utilidad clínica, a nivel investigativo, el hallazgo de alteraciones citogenéticas específicas o marcadores de malignidad de ciertos trastornos, o la frecuente asociación de una cromosomopatía con un proceso hematológico, han servido para la localización de oncogenes, que están ayudando en la comprensión de la etiopatogenia y comportamiento de los procesos malignos en general.

Este trabajo presenta los resultados citogenéticos de 22 diferentes trastornos hematológicos, leucémicos y preleucémicos, como también hace una breve revisión de las alteraciones más frecuentes en los mismos y sus implicaciones.

## PACIENTES Y METODOS

Las médulas óseas de 22 pacientes con diferentes alteraciones hematológicas fueron estudiadas citogenéticamente. 12 muestras estudiadas provinieron de centros asistenciales públicos y privados de Quito y 10 muestras fueron estudiadas en Madrid — Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Médicas—Fundación "Jiménez Díaz".

Para el estudio se consideró: a) el diagnóstico hematológico, b) edad de los pacientes, c) sexo, y d) fórmula citogenética. La serie estudiada comprende: 8 Leucemias Agudas (LA), 3 Linfocíticas (LAL) y 5 no Linfocíticas (LANL); 6 Leucemias Crónicas (LMC); un total de 6 diferentes Síndromes Mielodisplásicos (SMD); y finalmente 2 casos de eosinofilia inespecíficas, clasificadas como OTROS.

La muestra de médula ósea se extrajo por punción directa de cresta ilíaca, la médula se recolectó en un frasco con anticoagulante (heparina). Inmediatamente se preparó la médula con técnica directa (3, 4) para el estudio cromosómico: se colocó la muestra en 5 cc de medio

de cultivo RPMI 1640, añadido suero Newborn a una concentración de 13,5 o/o penicilina—estreptomicina 0,075 ml, glutamina 0,075 ml y hepes buffer 0,025 ml. Se agregó 250 microlitros de colchicina (bloqueador de mitosis) y se incubó por 1,30 horas a 37 grados centígrados. Pasado este tiempo se sacrificó el cultivo con la técnica habitual: choque hipotónico con citrato sódico al 1 o/o en agua por 20 minutos; fijador de Carnoy (1:3 ácido acético: metanol) por 20 minutos y 3 lavados consecutivos; extensión de los cromosomas y tinción con Giemsa. Se realizó técnica de bandas Q (fluorescencia a la quinacrina) y bandas GTG (tripsina Giemsa). Un mínimo de 20 metafases fueron contabilizadas en cada caso, anotándose las alteraciones numéricas o estructurales existentes.

## RESULTADOS

Un total de 10 pacientes mujeres y 12 hombres conforman la muestra, sus edades están comprendidas entre 9 y 63 años.

Los resultados citogenéticos son variados en los diferentes grupos de afecciones, concordando los mismos con reportes de otras series de la literatura (2, 5, 8), los resultados de los hallazgos citogenéticos se los presenta en la tabla No. 1.

Una revisión general de todos los cromosomas implicados en reestructuraciones o aneuploidías, muestran que los cromosomas más afectados en orden de frecuencia son: el 9 y el 22 implicados en el cromosoma Ph en 5 casos (22, 7 o/o) cada uno; el 8 en 5 casos (22, 7 o/o); el 18 en 4 casos (18, 18 o/o); el 17 en 2 casos (9, 09 o/o); y el resto de cromosomas 5, 11, 15, 21 y otros inespecíficos de los grupos C y D manifestados en un caso cada uno (4, 5 o/o).

Los hallazgos citogenéticos más frecuentes fueron: la translocación 8;14 en la LAL; la translocación 15;17, la translocación 8;21 y la trisomía 8 en la LANL; el cromosoma Ph en todos los casos de LMC; el marcador 5q— (delección del brazo largo del cromosoma 5) y la trisomía 18 en los SMD; en los dos casos de eosinofilia estudiados no se evidenció altera-

Tabla No. 1. — Hallazgos Citogenéticos en los 22 casos estudiados

TIPO DE TRASTORNO	EDAD AÑOS	SEXO	CITOGENETICA	% DE PRESENTACION EN OTRAS SERIES
<b>LEUCEMIAS AGUDAS</b>				
LAL	46	M	46, XY, t (18;14)	90
LAL	52	M	46, XY, +8	?
LAL	13	F	46, XX i (17q)	?
LANL (M3)	29	M	46, XY, t (15;17)	90
LANL (M4)	33	M	46, XY del (11q)	22
LANL (M2)	39	F	46, XX, t (8;21)	13
LANL (M5)	53	M	47, XY, +8	23
LANL	41	F	44, XX, -C, -D	?
<b>LEUCEMIAS CRONICAS</b>				
LMC	25	F	46, XX, Ph+	85
LMC	32	F	46, XX, Ph+	
LMC	15	M	46, XY, Ph+	
LMC	9	M	46, XY, Ph+	
LMC	43	M	46, XY, Ph+	
LMC	63	M	46, XY, Ph+	
<b>SINDROMES MIELODISPLASICOS</b>				
ANEMIA APLASTICA	19	F	46, XX	
PANCITOPENIA	66	F	47, XX, +8	20
ANEMIA REFRACTARIA	67	M	47, XY, -18/47, XY, +8	70
ANEMIA REFRACTARIA	16	M	46, XY, 5q-	22
ANEMIA MEGALOBLASTICA	78	F	47, XX, +18	25
TROMBOCITOPENIA		F	46, XX	
<b>OTROS</b>				
EOSINOFILIA	46	F	46, XX	
EOSINOFILIA	39	M	46, XY	

ciones citogenéticas, en la literatura tampoco se han reportado alteraciones, excepto en leucemias eosinofílicas, estos dos casos más bien son eosinofilia inespecíficas. Estas alteraciones estructurales halladas, en su mayoría han sido descritas con anterioridad en otras series (2-8) y constituyen más o menos marcadores cromosómicos específicos de los diferentes procesos hematológicos. En la tabla No. 1 se recogen los hallazgos citogenéticos en los diferentes tipos de procesos premalignos o malignos de la serie estudiada, haciendo una comparación con datos de otras series.

## DISCUSION

El presente estudio es una recopilación representativa de algunos procesos hematológicos y de los hallazgos citogenéticos frecuentemente descritos. Los resultados citogenéticos positivos y coincidentes con los resultados de otras series demuestran la validez de la metodología empleada en las preparaciones cromosómicas y la importancia del empleo de la citogenética como diagnóstico. Aunque es una serie corta y no se puede sacar conclusiones generales, sirve de revisión de las alteraciones cromosómicas más frecuentes en hematología.

En las LAL (3, 9) las alteraciones cromosómicas han sido observadas solamente en el 50o/o de casos estudiados, es frecuente las alteraciones numéricas (aneuploidías por ganancia o pérdida cromosómica) en las que están implicados los cromosomas 21, 14 y 13, deleciones del 16q- (pérdida de parte del brazo largo del cromosoma 16); en linfocitos B se ha visto el marcador 14q+ por ganancia de material cromosómico de parte del cromosoma 8q u 11q. En algunas LA se ha descrito la presencia del cromosoma Ph, postulándose este hecho como que este tipo de leucemias serían leucemias crónicas de evolución violenta (7). En el presente estudio en las LA se ha encontrado la translocación 8;14 típica del 90o/o de LAL, la trisomía 8 y el isocromosoma 17q.

En la LANL (3, 9, 11) igualmente sólo el 50o/o de pacientes presentan alteraciones cito-

genéticas en fase diagnóstica. 85o/o de casos tienen 45, 46 o 47 cromosomas, siendo los más afectados: 8 y 21 en exceso y el 7 y 5 en pérdida. Alteraciones cromosómicas relacionadas con los diferentes estadios según la clasificación de la FAB (2, 10, 11) son: Fase M1 o M2 en menores de 30 años la translocación 6;9. Fase M3 la translocación 15;17 con puntos de rotura 15q22; 17q21, a este nivel se han podido secuenciar dos oncogenes el c-fis en el cromosoma 15 en su banda q25 muy próximo al punto de rotura de la translocación 15;17 y el oncogen erb A1 en el cromosoma 17 en su banda q21, éste tendría papel más activo en el proceso de proliferación ilimitada de las LANL M3. En fase M4 y M5 se ha encontrado la deleción del cromosoma 11 en su brazo largo (11q-) y la translocación 9;11, también en un 4o/o de casos de M4 se ha encontrado la deleción del 16 en su brazo largo (16q-) o la inversión del brazo largo (inv 16q). Otra alteración encontrada en ciertos procesos leucémicos es la deleción del brazo largo del cromosoma 5q- (del 5q13-33), a este nivel se ha secuenciado un oncogen el c-fms el cual podría estar implicado en la etiología de este tipo de leucemias, aunque la deleción 5q- ha sido descrita en algunas LANL es más típico en leucemias secundarias (agentes mutantes, químicos, radiaciones).

Las LMC (3, 7, 9), son la base de los adelantos investigativos en citogenética de la malignidad, desde que Nowell reportó el cromosoma Ph. Se ha visto que 90o/o de casos de LMC son Ph+ y 10o/o son Ph-, un 2 a 3o/o son mosaicos Ph+ /Ph-. En 1973 por el desarrollo de las técnicas de bandas se descubre el origen del cromosoma Ph (12). 95o/o de casos el Ph resulta de una típica translocación entre el cromosoma 9 y el 22 a nivel de las bandas 9q34 y 22q11, el 5o/o restante es producto de otras reestructuraciones.

El Ph se lo puede detectar tan solo en médula ósea, ya que se encuentra en todas las células precursoras mieloides (granulocitos, eritrocitos y megacariocitos), en sangre periférica no aparece el Ph y los pacientes tienen cariotipo normal, excepto que existan blastos en sangre

(9). En fase aguda de la LC el Ph+ aparece en el 80o/o de casos. Otras alteraciones frecuentes son el i (17q), la trisomía 8 y la 19. En fase crónica 10 a 30o/o de casos son Ph+ y es frecuente la pérdida del cromosoma Y, la trisomía 8 y el doble Ph.

Las técnicas de secuenciación del ADN han puesto de manifiesto que la disposición de los genes en el cromosoma Ph son los responsables de la proliferación de las células mieloides. En 1982 se localizó un oncogen, el c-abl en el cromosoma 9 a nivel de la banda q11; el ARN de este gen (protoncogen), de 6 kilobases de longitud (6.000 pares de bases) produce una proteína de 145.000 de PM. El punto de rotura del cromosoma 9, implicado en la traslocación es variable (50 a 100 Kb). En el cromosoma 22, el punto de rotura implicado en la traslocación es muy específico, centrado en una región de 5,8 Kb llamada bcr (breakpoint cluster region). Durante la reestructuración de la translocación, el c-abl del cromosoma 9 se localiza en el medio del gen bcr del 22 en dirección 5'-3' de la cadena de ADN; el nuevo gen (oncogen) resultante de la translocación 9, 22, formado de la unión de cabl-bcr tienen una nueva longitud de 8,6 Kb y produce una proteína de 210.000 PM. Esta nueva proteína de oncogen no se sabe cómo funciona, aunque se sabe sí, que tiene actividad de tirosinquinasa y actúa en varios receptores de membrana como factores de crecimiento epidérmico; podría también el oncogen activo, estar regulado por un antioncogen, que modificaría su acción o la bloquearía, se ha comprobado que siempre que exista un cromosoma Ph o una reestructuración diferente de cromosomas en las que este implicado el cromosoma 22, debe darse la reorganización del oncogen como se ha descrito, quedan todavía muchos aspectos por aclarar en el funcionamiento de éste y de otros oncogenes (13 - 15).

En la presente serie la única alteración encontrada en las LC es el cromosoma Ph en su forma estructural típica t(9q34; 22q11).

En los SMD o estados preleucémicos (16, 17) la primera dificultad que se tiene es la división entre estados preleucémicos y leucemias,

la clasificación más aceptada considera SMD: desórdenes mieloproliferativos: mielesclerosis y mielofibrosis. LMC Ph-, anemias, pancitopenia, trombocitopenias y granulocitopenias. Los hallazgos citogenéticos son variados: deleción del brazo largo del cromosoma 20 (20q-) y trisomía 8 o 9 en 25-30o/o de pancitopenias. En anemias refractarias la trisomía 8 y el 5q-; en anemias sideroblásticas el 20q-. En la serie estudiada sólo un caso presentó el marcador 5q-.

La mayoría de alteraciones encontradas en las diferentes series estudiadas y en la presente son de origen estructural antes que numérico, este hecho sustenta mejor la hipótesis de activación de oncogenes en las reestructuraciones cromosómicas (13, 14), así mismo en la fase aguda de la enfermedad es cuando mayor frecuencia de alteraciones estructurales se encuentra, mientras que las alteraciones numéricas están relacionadas con la evolución de una afección ya instaurada. Bajo esta perspectiva, se postula que, una primera alteración en un oncogen se manifestará en toda la línea celular dependiente de esa primera célula pluripotencial, este fenómeno se conoce como evolución clonal y ha sido comprobado con técnicas enzimáticas y marcadores de membrana, concluyendo que la mayoría de alteraciones cromosómicas de los procesos hematológicos malignos efectivamente derivan de una única célula (3, 7).

Se ha visto también que las alteraciones cromosómicas observadas no permanecen estables y cambian según el curso de la enfermedad. La mayoría de observaciones coinciden en que las alteraciones tienden a desaparecer en las fases de remisión y reaparecen en la fase de agudización, esto ha servido para que se utilice los resultados citogenéticos en la valoración pronóstica, evolutiva y aún clasificatoria de los procesos hematológicos. En fase diagnóstica de LA, con línea citogenética normal la supervivencia es de 10 meses, con una línea celular citogenéticamente normal y otra alterada la supervivencia es de 7 meses, y si solamente existen líneas citogenéticamente alteradas la supervivencia es de 4 meses. En la LMC la presencia

del Ph es de mejor pronóstico, 4 años, frente a 10 meses cuando es Ph-, así mismo la presencia del i (17) es de peor pronóstico que la pérdida del cromosoma Y, los mosaicos Ph+/Ph- son de mejor pronóstico (3, 18).

Finalmente es de destacar la importancia que tiene la citogenética en el manejo clínico y a nivel investigativo en los diferentes procesos hematológicos preleucémicos y leucémicos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nowell, P., Hungerford, D.: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 132: 1497, 1967.
2. Gordón, W.D., Pierre, N., Richard, J.D., Spurbereck, J.L.: Chromosome Abnormalities in Malignant Hematologic Disorders. *Mayo Clin. Proc.*, 60: 675, 1985.
3. Sandberg, A.: *The chromosome in human cancer and leukemia*. New York. Elsevier North-Holland, 1980.
4. Sandberg, A., Abe, S.: Cytogenetic techniques in hematology. *Cli. Haematol.*, 9: 19, 1980.
5. Avéry, A., Sandberg, A., Rodman, M., Berger, C., Kaiser-McCaw, B., Hecht, F.: El análisis cromosómico en las enfermedades hematológicas. Las leucemias. *Am. J. Med.*, 76: 971, 1984.
6. Berger, R.: The Chromosomes in Hematology. *Can. Genet. Cyto. Genet.*, 4: 69, 1981.
7. Rowley, J.D.: Chromosome Abnormalities in human leukemia. *Ann. Rev. Genet.*, 14: 17, 1980.
8. Knapp, R., Dewald, G., Pierré, R.: Cytogenetic Studies in 174 consecutive patients with Preleukemic or Myelodysplastic Syndromes. *Mayo Clin. Proc.*, 60: 507, 1985.
9. Benítez, J.: Citogenética de las leucemias y estados preleucémicos. *Rev. Clin. Española.*, 153: 149, 1980.
10. Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A., Gralnick, H., Sultan, C.: Proposals for the Classification of the Acute Leukemias. *British J. of Haematology*. 33: 451, 1976.
11. Prieto, F., Badia, L., Benítez, J., Carbonell, F.: Leucemias Infantiles. Ponencia, XII Congreso Nacional de Genética Humana Oviedo. *Libro de Resúmenes*. pp. 17-22, 1984.
12. Rowley, J.D.: A New consistent chromosomal abnormality of the Philadelphia (Ph) chromosome. *Blood*. 35: 23, 1973.
13. Sandberg, A., Gemmill, R., Hecht, B.K., Hecht, F.: The Philadelphia Chromosome: A model of Cancer Molecular Cytogenetics. *Can. Genet. Cytogenet.*, 21: 129, 1986.
14. Kaplan, J.C., Aurias, A., Julier, C., Prieur, M., Szajnert, M.: Human Chromosome 22. *J. Med. Genet.*, 24: 65, 1987.
15. Cruz-Coke, R.: Translocation chromosome map of oncogen. *J. Med. Genet.*, 24: 111, 1987.
16. Zapata, N., Cruz, A., Pizzuto, J., González, A.: Alteraciones cromosómicas en veinte pacientes con trastornos dismielopoyéticos (preleucémicos). *Sangre*. 30: 430, 1985.
17. Nowell, P., Besa, E., Stelmach, T., Finan, J.: Chromosome Studies in Preleukemic States. *Cancer*. 58: 2571, 1986.
18. Sakurai, M., Sandberg, A.: Chromosomes and Causation of Human Cancer and Leukemia, XI Correlation of Karyotypes with Clinical Features of Acute Myeloblastic Leukemia. *Cancer*. 37: 285, 1976.

# CARCINOMA DEL CERVIX DURANTE EL EMBARAZO

Dr. ALFREDO JIJON LETCRT

*Servicio de Ginecología y Obstetricia, Colegio Médico de Georgia, U.S.A.*

## RESUMEN

La presencia de citología cervical anormal durante el embarazo, varía entre 1.26 y 30/o, y de los pacientes con carcinoma del cérvix aproximadamente del 1 al 2.80/o se encuentran embarazadas. Se ha relacionado al carcinoma de cérvix con la existencia de títulos altos de anticuerpos contra virus herpes tipo 2, demostrándose que existe un 250/o de riesgo de desarrollar carcinoma en mujeres que tuvieron infección viral herpética. Se revisan y discuten los medios diagnósticos y el tratamiento de carcinoma de cérvix en mujeres embarazadas. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 11:163, 1986).

Siempre constituye un problema serio y estresante para el obstetra, el encontrar un test de papanicolau anormal en una de sus pacientes embarazadas.

Las mujeres embarazadas desarrollan los mismos tipos de carcinoma que las no embarazadas. El impacto emocional que se produce en la paciente y en su familia cuando el diagnóstico de cáncer se hace durante el embarazo es psicológicamente muy traumatizante. (1).

Debido a que el cáncer ginecológico ocurre a cualquier edad, durante la primera visita prenatal, un examen físico completo, que incluya examen rectal, detección de sangre en las heces y papanicolau deben ser realizados.

## INCIDENCIA

La presencia de citología cervical anormal durante el embarazo varía entre 1.26 y 30/o (2,3). La presencia de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) durante el embarazo varía de acuerdo a las diferentes series entre, 0.2 y 0.50/o (4, 5). Carcinoma in situ (CIS) varía entre, 0.1 y 0.30/o (7); pero de acuerdo a Dan-

forth su frecuencia es probablemente mayor, entre, 0.5 y 10/o (41). El carcinoma invasivo está presente en 0.0450/o de las pacientes embarazadas (1, 7). De las pacientes con carcinoma del cérvix, aproximadamente el 1 a 2.90/o se encuentran embarazadas (1,7). De estos resultados podemos deducir que, a pesar de que un obstetra frecuentemente encuentra un papanicolau anormal en una de sus pacientes embarazadas (1 de cada 33 embarazadas), solamente 1 vez cada 10 o 20 años un caso de carcinoma cervical invasivo. Los chances de hallar carcinoma invasivo en el cérvix de una paciente embarazada que se presenta con un papanicolau anormal son aproximadamente del 3 al 40/o (3). Sería importante conocer los datos de incidencia en nuestro país.

## BREVE REVISIÓN DEL CARCINOMA DEL CERVIX

Antes de discutir lo que sucede en una paciente embarazada, es importante revisar algunos conceptos básicos sobre el carcinoma del cérvix en la población general.



Actualmente es considerado como una enfermedad venérea (8-11) y como tal prevalente en los siguientes grupos poblacionales

1. Temprano inicio de relaciones sexuales;
2. Múltiples contactos sexuales;
3. Malas condiciones socioeconómicas
4. Multíparas;
5. Temprana edad del primer embarazo;
6. Corto intervalo entre los embarazos;
7. Prostitutas;
8. Aumento en la frecuencia de enfermedades venéreas y
9. Mujeres de raza negra.

Sin embargo esta enfermedad se encuentra marcadamente disminuida en otros grupos poblacionales como monjas, niñas judías o mujeres vírgenes.

El carcinoma del cérvix parece que es producido por un cierto agente al que las mujeres se encuentran expuestas en forma repetida, desde temprana edad y por un largo período de tiempo. Los resultados más sugerentes son aquellos que relacionan al carcinoma del cérvix con el herpes virus tipo 2 (HSV-2). Existe convincente evidencia de un aumento del título de anticuerpos contra el HSV-2 en el paciente con carcinoma del cérvix, y este virus ha sido encontrado en el tejido descamado y en células cancerosas. Se cree que el hombre es el reservorio del virus y que lo transmitiría a la mujer durante el contacto sexual.

El riesgo que tiene una mujer que ha adquirido una infección viral herpética aguda, de desarrollar un NIC es de aproximadamente 25o/o.

El antígeno viral codificado: AG-4, que es un componente estructural del virión del HSV-2 (10), ha sido identificado plenamente y se halla incorporado para el uso como prueba inmunológica (9). Este antígeno se encuentra presente en el suero del 90o/o de pacientes con carcinoma escamoceleular del cérvix y desaparece entre 3 y 6 semanas luego de la terapia con radiación. En los casos de recurrencia, se lo encuentra nuevamente elevado en el 90o/o de pacientes. Una de cada tres pacientes

con displasia cervical tendrá AG-4 en su suero, y esa paciente será posiblemente aquella en la que su enfermedad progrese. En las otras 2 pacientes la displasia puede permanecer estable o incluso regresionar (12).

Debido a estos hallazgos, se ha sugerido que la detección de AG-4 puede ser usada en el "screening" de toda mujer que se presenta con un papanicolau anormal, junto con el uso del colposcopio y de las biopsias por el colposcopio. Debe recordarse sin embargo, que este antígeno no es completamente específico, dado que el 10o/o de pacientes con un cérvix normal tendrán títulos detectables del mismo (12).

Existe otra teoría, que refiere que la causa del carcinoma del cérvix podría encontrarse en el DNA nuclear del espermatozoide, el cual sería incorporado al citoplasma y posteriormente al núcleo de las células subcolumnares de reserva (13) del cérvix.

### NEOPLASIAS INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC)

La NIC se refiere a los cambios intraepiteliales que comienzan como una generalmente bien diferenciada neoplasia (muy leve displasia) y terminan con el carcinoma invasivo (14).

Ha sido clasificado de la siguiente forma:

NIC 1 displasia muy leve  
displasia leve

NIC 2: displasia moderada

NIC 3: displasia severa

Carcinoma in situ (CIS)

Carcinoma invasivo.

La antigua clasificación de los exámenes de papanicolau, ha sido definitivamente eliminada en la mayoría de los centros, debido no sólo a que es inapropiada sino que tendía a confundirse en el diagnóstico y en el subsecuente tratamiento.

La NIC termina cuando un grupo de células provenientes de un mismo clonus, invade el estroma cervical. La diferencia entre el 1 y el 3, es únicamente cuantitativa, pues las características celulares son las mismas. Esto implica que una muy leve displasia debe ser considerada

como una neoplasia invasiva. De acuerdo a estadísticas, el índice de progresión de la enfermedad aumenta con la severidad de la misma. Toma aproximadamente 7 años para que una muy leve displasia se convierta en CIS, pero solamente 1 año para que la displasia severa se transforme en CIS. Una mujer con displasia tiene 1000

veces más probabilidades de tener CIS que una mujer normal. (Figura 1).

La NIC tiene la misma distribución que la zona transicional, de allí que el papanicolau y las biopsias deban tomarse de esta zona y no de la porción vaginal del cérvix. (Figura 2).

La NIC comienza en la zona transicional

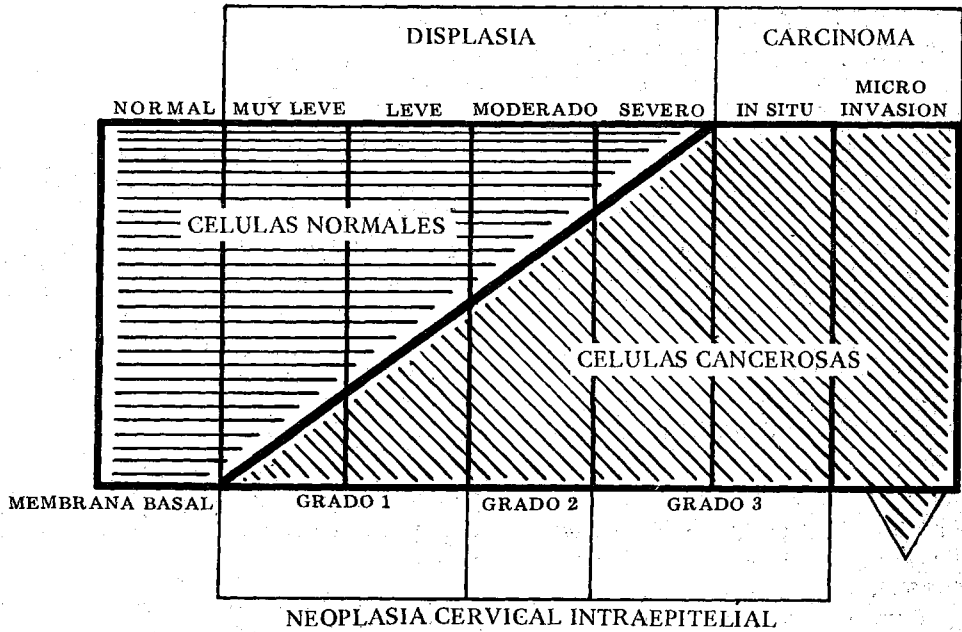


Figura 1.- Relación entre displasia y carcinoma

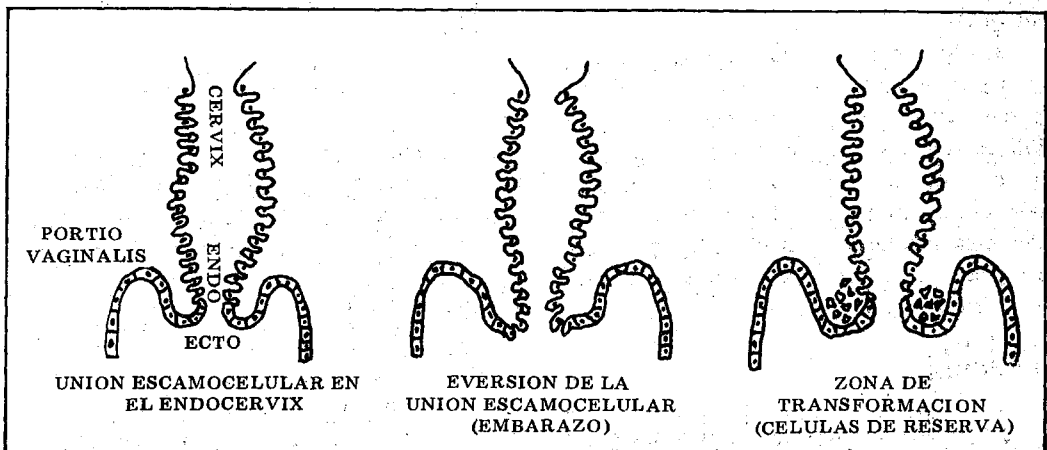


Figura 2.- Zonas transicionales del cérvix

y se expande al endocérvix, siendo muy raro que lo haga a la porción vaginal del cérvix. Esta es la razón fundamental para realizar un curetaje endocervical al momento de realizar las biopsias dirigidas por el colposcopio.

Simultáneamente con la presencia de células cancerosas anormales en el cérvix, existe una profunda alteración de la red subepitelial vascular a fin de proveer adecuada oxigenación y nutrientes al tejido en crecimiento. De modo que la red capilar plana, que es la normal, se vuelve tortuosa y da lugar a los siguientes hallazgos colposcópicos:

1. puntuación: extensión de los capilares a la superficie,
2. mosaicismo: comprensión por la masa de los capilares,
3. aumento de la distancia capilar: comprensión que lleva a la desaparición de varios capilares,
4. red capilar horizontal.

### CARCINOMA DEL CERVIX DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo en el cérvix normal se produce una serie de cambios en relación a la no embarazada.

1. Eversión de la unión escamocolumnar (15, 16),
2. Incremento de la vascularidad,
3. Cianosis macroscópica, (signo de Chadwick),
4. Suavidad a la palpación.

Existe un autor sin embargo, que reporta que contrariamente a la creencia general, la unión escamocolumnar no siempre es exocervical durante el embarazo y en su trabajo, 58o/o de las mujeres embarazadas tenían la unión escamocolumnar en el endocérvix, una frecuencia que es comparable con la de las mujeres no embarazadas (17, 18).

### DEFINICION

No existe acuerdo en la literatura sobre el tiempo del postparto que debe ser incluido

en las estadísticas del carcinoma del cérvix durante el embarazo. Se ha sugerido que dicho período debe ser entre 6 y 18 meses (17, 19, 20). Pero en términos de tratamiento, solamente la displasia que ocurre durante el embarazo y no en el postparto va a ser el foco del presente estudio. El cáncer del cérvix en el postparto, o la citología cervical anormal en dicho período deberán ser tratadas como en la paciente no embarazada.

### PUNTOS BASICOS

En cualquier mujer embarazada con un papanicolau anormal, ciertos puntos básicos son necesarios:

1. Establecer un diagnóstico firme, y
2. Contestar las siguientes preguntas que tanto la paciente como su familia se plantean:

A. ¿El embarazo altera el pronóstico del carcinoma del cérvix?

El embarazo no es un estimulante potente para la progresión de los cambios epiteliales, y más bien parece regresión que ocurre en casos de displasias moderadas y severas después del embarazo.

Se ha dicho que la lesión existe antes del embarazo, no es alterada por el embarazo y persiste después de él. Son pues dos entidades independientes (22).

B. ¿Es la terminación del embarazo terapéutico?

No.

C. ¿Se permiten embarazos subsecuentemente?

Dependerá del estadio de la enfermedad, del tipo de tratamiento, y de si la lesión fue o no erradicada por la conización o las biopsias. No hay ninguna razón por la que la paciente no pueda volver a embarazarse, si el carcinoma ha sido erradicado.

D. ¿Es la castración (oforectomía bilateral) terapéutica?

No. No hay ninguna evidencia de que éste sea un carcinoma hormonodependiente.

E. ¿Va a afectar el tumor maligno al fe-

to?.

No.

F. ¿Va a afectar el tratamiento al feto?.

La terapia depende del estadio de la enfermedad y del embarazo. Si se usa radiación, el feto está severamente comprometido y muy probablemente abortado. Con conizaciones cervicales o incluso con biopsias existe la posibilidad de pérdida del embarazo o cierta morbilidad.

G. ¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento?.

Depende del estadio en el que se encuentra el embarazo, cuando el carcinoma sea diagnosticado, y también del estadio de la enfermedad.

## SINTOMATOLOGIA

El CIS es generalmente asintomático, pero se han reportado múltiples síntomas en el caso del carcinoma invasivo. Estos pueden ser: (7).

1. Sangrado vaginal anormal: 63o/o,
2. Secreción vaginal: 13o/o,
3. Sangrado post relación sexual: 4o/o,
4. Dolor pélvico: 2o/o, y
5. Asintomático: 18o/o.

Durante el embarazo, el sangrado vaginal puede ser confundido con aborto, labor prematura, placenta previa, separación normo-placentaria, etc., realizándose el diagnóstico de carcinoma del cérvix en base de los síntomas, incluso más difícil e infrecuente.

## PRONOSTICO

Depende del estadio de la enfermedad más que de si la paciente se encuentra o no embarazada.

## DIAGNOSTICO

Los más importantes puntos a dilucidarse al evaluar un estudio citológico anormal del cérvix durante el embarazo son:

1. Usar el procedimiento más atraumático

co posible,

2. Detectar cualquier carcinoma cervical invasivo, y

3. Elaborar un plan sobre la mejor ruta para el parto.

Debe hacerse especial énfasis en que es muy importante no sólo el establecer la presencia de NIC, sino también, y más importante, descartar un carcinoma invasivo.

Si la lesión cervical es obvia macroscópicamente, una biopsia debe ser tomada y la citología cervical omitida.

El procedimiento diagnóstico a seguirse en una paciente embarazada que se presenta con un papanicolau anormal debe ser el expuesto en el esquema No. 1.

Aún existe gran controversia sobre el uso de conización del cérvix durante el embarazo, debido a los potenciales peligros para la madre y para el feto y la resultante inaceptable incidencia de carcinoma residual (23). Incluso múltiples biopsias no guiadas por colposcopio han demostrado estar asociadas con una menor incidencia de complicaciones y ser igualmente confiables en excluir carcinoma invasivo (24).

## CONIZACION DEL CERVIX

La conización del cérvix es un procedimiento que conlleva mucho riesgo y debe ser hecho en muy pocos cuidadosamente seleccionados casos:

1. Cuando el papanicolau sugiere una lesión más seria que aquella que se vio en la biopsia,

2. Cuando los límites de una lesión difusa se extienden al canal endocervical, fuera de la visualización colposcópica,

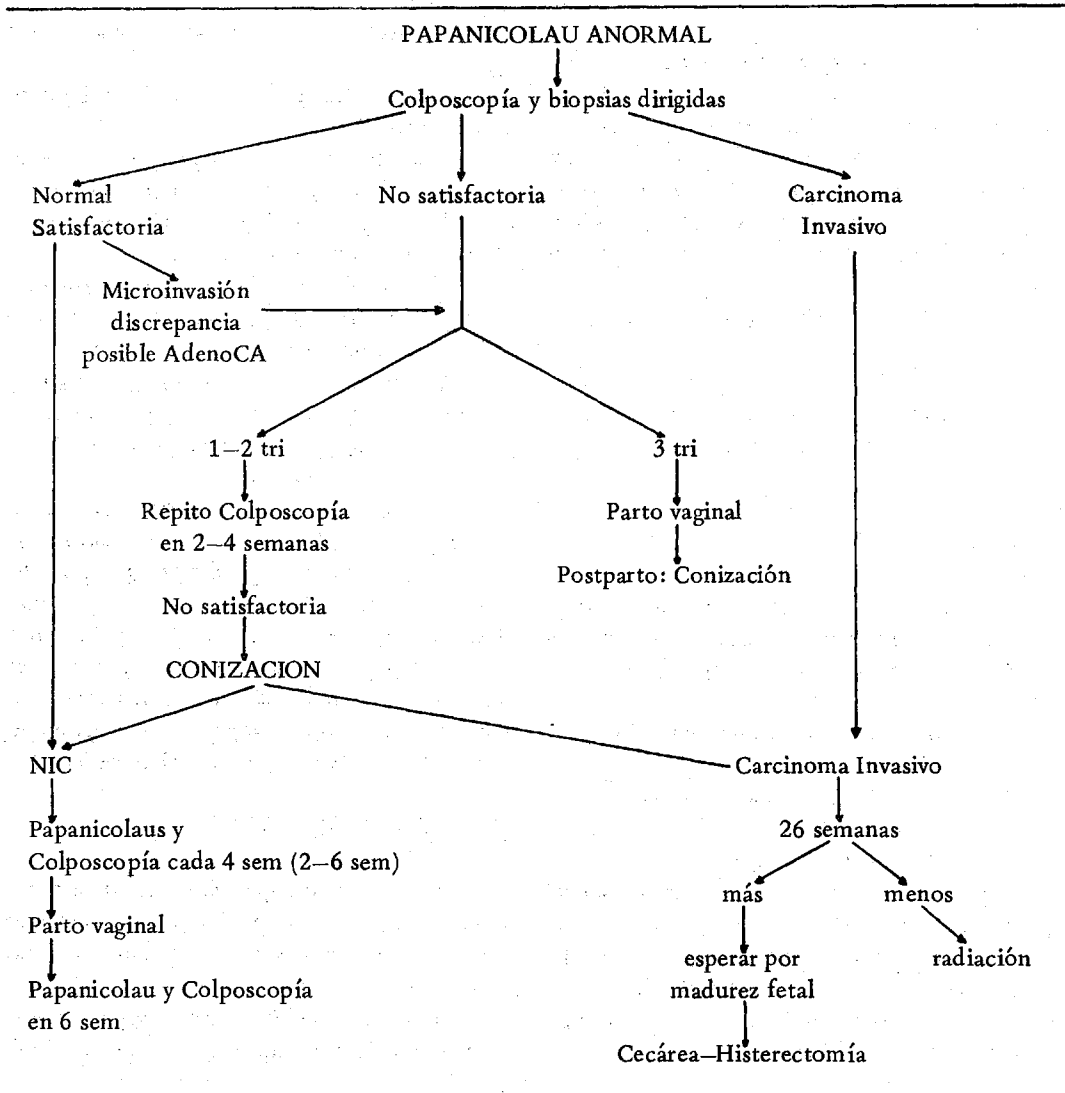
3. Colposcopia no satisfactoria.

Las complicaciones asociadas a la biopsia por conización son las siguientes: (5, 16, 25).

1. La incidencia global de complicaciones varía entre 6.2o/o en un estudio (26) y 27.9o/o en otros (27, 28).

2. El epitelio y el estroma subyacente no pueden ser completamente removidos debido al riesgo de ruptura de membranas y pérdida

Esquema No. 1



del embarazo.

3. El problema principal de la conización durante el embarazo es el sangrado, el cual ocurre más frecuentemente cuando este procedimiento es hecho en el tercer trimestre (28). Existen reportes en la literatura de hemorragias tan severas que requirieron de histerectomía y ligadura de la arteria hipogástrica.

Varios métodos se han usado para corregir el sangrado:

a. Inyección de sustancias vasoconstrictoras como la neo-synefrina, que reduce la hemorragia sin ningún efecto aparente en el feto. (24, 30).

b. Uso de puntos de sutura.

c. Comprensión cervical.

d. Uso de gasa coagulante: Gealfoam.

e. Solución de Moncel.

4. Aumento del riesgo de aborto: entre 7.1 y 31.9o/o. (15).

5. Incremento del riesgo de premadurez, en el presente embarazo o en subsecuentes (12).

6. Fibrosis cervical con el consiguiente aumento de operaciones cesáreas por no dilatación cervical.

7. Infecciones.

8. Laceraciones cervicales al momento del parto.

Se ha demostrado que la conización durante el embarazo es un procedimiento no satisfactorio para el tratamiento de carcinoma del cérvix. En uno de los artículos publicados 9 de 13 pacientes que fueron conizadas durante el embarazo debido a una citología anormal, continuaron presentando carcinoma residual tanto en exámenes histológicos de especímenes luego de histerectomía como en citologías y biopsias hechas en el postparto (31).

Cuando la zona transicional no es adecuadamente visualizada con el colposcopio, algunos autores recomiendan que se haga una conización modificada durante el embarazo. Este procedimiento consiste en la remoción quirúrgica solamente del área o áreas incompletamente visualizadas con el colposcopio (2).

Todos los embarazos subsecuentes a la conización deben ser considerados como de alto riesgo, debido al aumento en la incidencia de aborto espontáneo, aumento en el índice de cesáreas debido a estenosis cervical y prematuridad (32).

La citología cervical luego de una conización sería poco confiable por el resto del embarazo y posiblemente durante los primeros cinco meses del postparto (33).

## COLPOSCOPIA

Existe actualmente gran cantidad de información y convincente evidencia de que la colposcopia es un método seguro y confiable en la evaluación de pacientes embarazadas con citología cervical anormal, y que además permite excluir el diagnóstico de carcinoma invasivo, mediante biopsias de las regiones más avanzadas de la lesión.

Está volviéndose más aceptada la práctica de sólo buscar verificación histológica en el embarazo si existe la sospecha durante la colposcopia de que hay una lesión microinvasiva o invasiva. Un grupo canadiense ha recomendado el evitar tomar biopsias durante el embarazo incluso cuando se sospecha la presencia de NIC mediante el colposcopio (esto incluye el CIS). Este grupo sólo toma biopsias cuando la presencia de invasión es sospechada y mencionan que esta política ha demostrado ser segura cuando la colposcopia es hecha por un médico con un alto grado de experiencia y competencia. Prefieren ellos hacer biopsias en cuña, más que en sacabocado, y únicamente hacen conizaciones cuando la microinvasión o invasión son vistas histológicamente en las biopsias previas (7, 24). Otros autores también han mencionado que siempre que se pueda excluir la posibilidad de invasión o de microinvasión, la conización del cérvix no debe ser realizada (3, 36), y esto puede ser adecuadamente descartado con el uso del colposcopio durante el embarazo (3, 18, 25, 35).

Se ha sugerido incluso que: biopsias en sacabocado no deben ser hechas durante el embarazo pues son innecesarias, debido a que el epitelio cervical con una lesión invasiva es muy obvio colposcópicamente (37).

A fin de confiar en los resultados de la colposcopia, las siguientes condiciones deben necesariamente ser satisfechas (18, 38) o la conización del cérvix deberá hacerse:

1. Localización de la unión escamocolumnar y de los límites superiores de la zona transicional.

2. La lesión debe ser visualizada completamente, lo cual quiere decir que deberá determinarse la extensión de la lesión en el canal endocervical o en la porción vaginal del cérvix.

3. Determinar la presencia o ausencia de invasión.

4. La visualización de una anomalía debe estar acompañada por un papanicoláu anormal.

5. La biopsia guiada por el colposcopio deberá explicar el papanicoláu anormal en forma satisfactoria.

6. La paciente debe ser confiable, a fin de estar seguros de que va a tener un adecuado seguimiento.

Se condujo un estudio en el que múltiples biopsias fueron realizadas en casos de sospecha o de citología anormal obtenida durante colposcopías en el embarazo, y se realizó además una conización del cérvix en todos aquellos casos en los que las biopsias reportaron CIS. El resultado de este estudio demostró que la conización fue rara vez necesaria, puesto que en ningún caso reveló la existencia de carcinoma invasivo que no haya sido ya detectado sólo por medio de las biopsias, de modo que se concluyó en vista de esto, y de las serias complicaciones asociadas con la conización durante el embarazo, que este procedimiento debe ser usado rarisíma vez y limitarse a casos muy específicos y cuidadosamente seleccionados (25).

Pero debe recordarse que incluso en las manos de los colposcopistas más experimentados, existen ocasionales errores diagnósticos (15). La exactitud en el diagnóstico es de alrededor del 99.50/o y las complicaciones asociadas a las biopsias guiadas por el colposcopio son de alrededor del 0.60/o (7).

La mayoría de autores mencionan que durante el embarazo, el curetaje endocervical no debe ser realizado (18). Sin embargo, como todo en medicina, existe un reporte que refiere que cuando se limitan a la mitad interior del canal endocervical, el curetaje del endocérvix puede ser hecho sin problemas durante el embarazo (39).

## RESUMEN EN EL DIAGNOSTICO DEL CARCINOMA DEL CERVIX DURANTE EL EMBARAZO

El actual consenso parece ser que la colposcopia es una técnica segura y precisa para seleccionar la minoría de pacientes que tienen una citología cervical anormal durante el embarazo y que requieren biopsias guiadas a fin de excluir la presencia de neoplasia invasiva, evitando de este modo el uso de procedimientos más extensos y que encierran peligro (3, 35).

Si la presencia de carcinoma microinvasivo, se sugiere por biopsias en cuña o en sacabocado, entonces una conización debe ser hecha a fin de confirmar el diagnóstico y determinar el grado de profundidad de la invasión del estroma.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del carcinoma del cérvix durante el embarazo es influenciado por varios factores: estadio de la enfermedad, madurez fetal en relación con el establecimiento del diagnóstico de carcinoma del cérvix, los puntos de vista del paciente y su familia en relación al diagnóstico y a la influencia del tratamiento en el niño aún en el útero.

Es importante enfatizar que estadio por estadio, los índices de curación son los mismos que en una paciente no embarazada, pero la curabilidad es menor si el diagnóstico es hecho en el tercer trimestre o durante el postparto en el caso del carcinoma invasivo (40).

## DISPLASIA Y CARCINOMA IN SITU (NIC)

El diagnóstico de NIC durante el embarazo, no debe hacer cambiar la conducta del obstetra durante el embarazo, labor o parto (38). No hay necesidad de que el tratamiento sea inmediato cuando el carcinoma se detecta durante el embarazo, y la recomendación debe ser de continuar con el embarazo y permitir que la paciente tenga un parto vaginal (41).

Mayor evaluación de una NIC debe ser diferida para después del parto de acuerdo a numerosos autores (3, 5, 42, 43), pero otros han sugerido que se debe repetir la citología y la colposcopia cada 4 a 6 semanas por el resto del embarazo así como en el postparto. Este último es el método más usado (16, 35, 44).

Si se realiza una conización del cérvix durante el embarazo, no deberá considerársela como terapéutica, debido a que se ha reportado la presencia de carcinoma residual en 430/o de los casos (7, 26). Se ha postulado que la incompleta remoción de una NIC, incluso con biopsia

en saca bocado, podría llevar a la regresión de la neoplasia al alterar el balance inmunológico entre el huésped y la neoplasia (45).

Es interesante anotar, que durante el parto vaginal se elimina suficiente cantidad de epitelio cuando CIS o displasia severa se encuentran presentes, y que el papanicolau y la colposcopia hechas luego del embarazo podrían ser anormales. Esto no significa que se ha eliminado la neoplasia, ni que los cambios epiteliales ya no van a regresar, pero la información que se daba a pacientes sobre la necesidad urgente de realizar una histerectomía en seguida del parto, probablemente no se pueda mantener (34).

Ha sido reportada la cirugía de congelación del cérvix (criocirugía), durante el tercer trimestre, del embarazo como muy segura para el niño y sin efectos en el comienzo o progreso de la labor (46).

Cesárea-histerectomía deberá considerarse en los casos en los que los pacientes no van a tener un seguimiento apropiado luego del parto. (4, 7, 25, 47).

### CARCINOMA INVASIVO

El embarazo definitivamente complica el estadio y tratamiento del carcinoma avanzado del cérvix, debido a que la lesión frecuentemente es infraestimada (21).

A no ser que el paciente este cerca al término, siempre se debe dirigir el tratamiento hacia la lesión materna, independientemente del bienestar fetal. Pero cerca del término se debe hacer una cesárea tan pronto como se documente madurez fetal. Parto vaginal no debe ser permitido por el incremento en la incidencia de hemorragia, sepsis, laceración y diseminación de la enfermedad.

La alternativa entre terapia con radiación o cirugía es muy controvertida, y depende principalmente en la experiencia que tenga el particular individuo o la institución, pero existen ciertas consideraciones que deben tenerse en cuenta: estadio de la enfermedad y del embarazo, edad de la paciente y su condición médica general.

Para el tipo IA del carcinoma del cérvix existen varios reportes que mencionan que la sobrevida es del 100o/o, si el embarazo es permitido que continúe hasta término y se recomienda parto vaginal (3, 38).

Revisemos los diferentes métodos terapéuticos:

### TRATAMIENTO QUIRURGICO (1, 36)

a. Si es durante el primer trimestre o la primera parte del segundo trimestre; histerectomía radical y disección de los ganglios pélvicos, con el feto intraútero.

b. Final del segundo trimestre o tercer trimestre; esperar que exista madurez fetal, luego realizar una operación cesárea seguida de histerectomía radical y disección de los ganglios pélvicos, en el mismo momento quirúrgico.

c. Postparto: histerectomía radical y disección de los nódulos pélvicos.

### TRATAMIENTO CON RADIACION (21, 40, 41)

1. Primer y segundo trimestre: igual que no embarazada.

a. Radiación pélvica profunda con colpostato y tandems,

b. El tejido fetal usualmente es destruido en 3 a 4 semanas, y aborto espontáneo es producido, con la consiguiente involución del útero.

c. Más radiación puede darse como en las pacientes no embarazadas.

d. Si no ocurre el aborto, el curetaje deberá realizarse.

e. Se recomienda que si el útero es palpable sobre la sínfisis del pubis (más de 12 semanas de embarazo), una histerotomía mediante incisión clásica deberá hacerse, esperar una semana y empezar terapia con radiación externa seguida posteriormente por radio intracavitario.

2. Si el feto es viable, debe hacerse una cesárea y dar radiación externa en una semana, seguida de la aplicación interna de radio.

3. Postparto: como en la no embarazada.



## PRONOSTICO

En general el pronóstico para todos los estadios de carcinoma del cérvix en la embarazada, es igual al de la no embarazada. El estadio clínico es el más importante determinante en el pronóstico, a pesar de que pacientes con carcinoma del cérvix, diagnosticados durante el tercer trimestre o en el postparto tienen significativamente peor pronóstico, debido a que la enfermedad está más avanzada (7).

Evidencia acumulativa sugiere que el parto vaginal no aumenta el riesgo de diseminación del tumor (48). Pero debido al aumento en el riesgo de hemorragias e infección asociada con el parto vaginal en la presencia de un cérvix que contiene un cáncer macroscópico, cesárea clásica continua como el tratamiento de elección (7).

## BIBLIOGRAFIA

1. Barber, H.: Pregnancy and Malignancy. *Manual of Gynecologic Oncology*, Philadelphia, 1980.
2. Lurain, J. et. al.: Management of Abnormal Papanicolaou Smears in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 53: 484, 1979.
3. Talebian, F. et. al.: Colposcopic Evaluation of Patients with abnormal cytologic smears during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 47: 693, 1976.
4. Dudan, R.C. et. al.: Carcinoma of the cervix and pregnancy. *Gynecol. Oncol.*, 1: 283, 1973.
5. Boutselis, J.G.: Intraepithelial carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 40: 657, 1972.
6. Stromme, W.B.: Preclinical carcinoma and dysplasia of the cervix associated with pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 105:1008, 1969.
7. Hacker, N.F. et. al.: Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 59: 735, 1982.
8. Creasman, W.T. et. al.: Diagnosis and Management of in situ carcinoma, Microinvasive carcinoma and stage I invasive carcinoma of the cervix. *Reid's Controversy in Obstetrics and Gynecology—III*, Philadelphia, 1983.
9. Aurelian, J.D. et. al.: Immunodiagnostic potential of a virus-coded, tumor associated antigen (AG-4) in cervical cancer. *Cancer*, 39:1834, 1977.
10. Almeida, J.D. et. al.: Antibody to wart virus in human sera demonstrated by electron microscopy and precipitin tests. *Lancet*, 2: 1205, 1965.
11. Kessler, I.I.: Human cervical cancer as a venereal disease. *Cancer Res.*, 34: 783, 1976.
12. Kessler, I.I.: Epidemiologic aspects of uterine cervix cancer. *Sciara Gynecology and Obstetrics*, 4: 1, 1984.
13. Coppleson, M.: The origin and nature of premalignant lesions of the cervix uteri. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 8: 539, 1970.
14. Ferenczy, A.: Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer-Verlag, 1977.
15. Coppleson, M. et. al.: A colposcopic study of the cervix during pregnancy and the puerperium. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.*, 73:575, 1966.
16. Staff, A. et. al.: Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet. Gynecol.*, 41:168, 1973.
17. Ostergard, D.R.: The effect of age, gravity and parity on the cervical squamocolumnar junction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 129: 59, 1977.
18. Ostergard, D.R.: The effect of pregnancy on cervical squamocolumnar junction in patients with abnormal cervical cytology. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 134: 759, 1979.
19. Prem, K.A. et. al.: Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 95: 99, 1966.
20. Sablinska, R. et. al.: Invasive carcinoma of the pregnancy associated with pregnancy. *Gynecol. Oncol.*, 5: 363, 1977.
21. Pritchard, J.A.: *William Obstetrics*, Chapter 25, p. 492, 1985.
22. Greene, R.R. et. al.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 75: 551, 1958.

23. Rogers, R.S. III, et. al.: The impact of the suspicious Papanicolaou smear on pregnancy: A study of nationwide attitudes and material and perinatal complications. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 98: 488, 1967.
24. McDonnell, J.M. et. al.: Colposcopy in pregnancy: a twelve year review. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 88: 414, 1981.
25. Abitbol, M.M. et. al.: Management of the abnormal cervical smear and carcinoma in situ of the cervix during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 117: 904, 1973.
26. Hanningan, E.V. et. al.: Cone Biopsy during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 60: 450, 1982.
27. Clam, A.D. et. al.: Factors that relate to complications of one biopsy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120: 124, 1974.
28. Averette, H.E. et. al.: Cervical Conization in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 106: 543, 1970.
29. Shingleton, W.P. et. al.: To cone or not to cone The cervix. *Obstet. Gynecol.*, 31:430, 1968.
30. Davis, R.M. et. al.: Cervical conization. AN Experience with 400 patients. *Obstet. Gynecol.*, 40: 23, 1972.
31. Fowler, Jr. W.C. et. al.: Cervical Intraepithelial Neoplasia during pregnancy. *Southern Medical J.*, 73: 1180, 1980.
32. Leiman, G. et. al.: Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 136: 14, 1980
33. Mikuta, J.J. et. al.: Carcinoma in situ of the cervix associated with pregnancy. *JAMA.* 204: 105, 1968.
34. Kirkup, W. et. al.: Colposcopy in the management of the pregnant patient with abnormal cervical cytology. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 87: 322, 1980.
35. DePetrillo, A.D. et. al.: Colposcopy evaluation of the abnormal Papanicolaou test in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 121: 441, 1975.
36. Funnell, J.D. et. al.: Carcinoma of the cervix complicating pregnancy. *Southern Medical J.*, 73: 1308, 1980.
37. Townsed, D.E.: Current problems in obstetrics and gynecology. *Year Book medical Publication.*, Chicago, p. 1, 1977.
38. McGowan, L.: Cancer and pregnancy Part. I. *The Female patient.* 10: 36, 1985.
39. Jafari, K. et. al.: Role of endocervical curettage in colposcopy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 131: 83, 1978.
40. Mishell, Jr. D. and Brenner P.J.: Management of Common Problems in *OB/GYN.*
41. Nesbit, R.E.L., et. al.: Coincidental disorders complicating pregnancy. *Danforth's Obstetrics and Gynecology.* 27: 544, 1982.
42. Trombetta, G.G.: Colposcopic evaluation of cervical neoplasia in pregnancy. *J. Reprod. Med.*, 16: 243, 1976.
43. Benedet, J.L. et. al.: Colposcopic evaluation of pregnant patients with abnormal cervical smears. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 84: 517, 1977.
44. Ortiz, R. et. al.: Colposcopy in the management of abnormal cervical smears in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109: 46, 1971.
45. Richart, R.M.: Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer.* 19: 1635, 1966.
46. Hemmingsson, E.: Outcome of third trimester pregnancies after cryotherapy of the uterine cervix. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 89: 675, 1982.
47. Barclay, D.L. et. al.: Carcinoma of the cervix in pregnancy: Treatment with primary cesarean hysterectomy. *Gynecol. Oncol.* 5:357, 1977.
48. Lee, R.B. et. al.: Cervical carcinoma in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 58: 584, 1981.

# ANORMALIDADES DEL PERINE EN EL RECIEN NACIDO

Dr. CARLOS ORDOÑEZ CRESPO

*Hospital de Niños Baca Ortiz, Quito*

## RESUMEN

Es fundamental realizar la evaluación completa del recién nacido, incluyendo el área perineal, donde se pueden encontrar alteraciones frecuentes como fimosis, hidrocele comunicante o no, quiste de cordón, testículos mal descendidos, malformaciones ano-rectales, fístulas recto-uritarias, tumores y otras malformaciones menos frecuentes. Algunas de ellas tienen significación vital en el recién nacido y otras requerirán una evaluación más completa. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 11:175, 1986).

Como parte del examen del recién nacido el pediatra que lo recibe debe revisar la región perineal del niño. La verificación sistemática de los orificios naturales debe constituir parte de la rutina del examen. Desde el pubis al sacro se pueden observar anomalías en vejiga, pene, escroto, periné, ano y región sacro-coccígea.

Malformaciones poco frecuentes son la extrofia vesical, la epispadias, el macrofalo, el microfalo y el difalo. No es infrecuente encontrar una hipospadias o la presencia de una fístula recto-urinaria.

el esmegma prepucial, producido en las glándulas del surco balano-prepucial, no pueda ser eliminado oportunamente. Si el prepucio no logra ser bajado en forma progresiva y completa para la limpieza del esmegma prepucial, se producirá balano-postitis caracterizada por edema, rubor, dolor del prepucio, disuria y fiebre. La fimosis requiere de la circuncisión o postectomía, mientras que las adherencias prepuciales se pueden beneficiar de su liberación incruenta y oportuna.

## LA FIMOSIS

Se caracteriza por la presencia de un anillo de tejido conjuntivo denso, que impide el descenso completo del prepucio hacia el surco balano prepucial. Cuando, en el intento de bajar el prepucio, se logra pasar el anillo fimótico por detrás del surco balano-prepucial, se produce la parafimosis, la cual es una emergencia quirúrgica. La verdadera fimosis debe diferenciarse de la presencia de adherencias prepuciales donde se observa que la mucosa del glande y la del prepucio se encuentran acoladas, determinando que

## EL ESCROTO

Puede presentar varias anomalías desde malformaciones raras como la ectopia inguinal o en el muslo, la bifidés y la ambigüedad sexual; la misma que requerirá de una evaluación completa del sexo, antes de ser corregida. El escroto puede estar aumentado de tamaño o vacío. En el primer caso, es usual encontrar un hidrocele no comunicante, el mismo que se produce por la inmadurez de los plexos del cordón espermático, que no reabsorben adecuadamente el líquido producido por la vaginal. En este caso, hay acumulación de líquido entre la vaginal

y la albugínea, sin producción de dolor ni trastorno del estado general del niño. El hidrocele no comunicante puede ser observado hasta los 6 y aún 12 meses de edad ya que, en la mayor parte de casos, no requiere de tratamiento clínico ni quirúrgico para su resolución. Sólo en el caso de persistir más allá de los 12 meses, se procederá a la intervención quirúrgica, la cual consiste en abrir la vaginal e invertirla.

La persistencia del conducto peritóneo-vaginal diversas modalidades de presentación: el hidrocele comunicante, es decir la comunicación de la vaginal con la cavidad peritoneal a través de un conducto peritóneo-vaginal estrecho; el líquido peritoneal llena este espacio, dando el aspecto de un hemiescrotol lleno de líquido que se continúa hacia arriba como un mango renitente que llega hasta el nivel del orificio inguinal profundo. En el quiste de cordón, un muy estrecho conducto peritóneo-vaginal persistente, se amplía en su segmento inferior en cualquier punto del cordón espermático, dando el aspecto de una tumoración quística e indolora. Por definición existe hernia asociada. Finalmente, la hernia ínguino escrotal no es más que la presencia de un conducto peritóneo-vaginal muy amplio, que puede permitir el paso de un asa intestinal, la cual puede encarcerarse y aún estrangularse, especialmente en los 6 primeros meses de edad.

Toda persistencia del conducto peritóneo-vaginal debe ser operada en cuanto es diagnosticada (hernia inguinal, hidrocele comunicante, quiste del cordón).

### LA TORSION DEL CORDON TESTICULAR

Es poco frecuente en la etapa neonatal, así como la torsión de un hidátide, pero deben ser tomados en cuenta cuando se evalúa un dolor abdominal o escrotal en el niño. Se encuentra un testículo doloroso a la palpación y al levantarlo es más doloroso (signo de Prehn); el testículo está más alto que el del lado sano y está rodeado de líquido. Si la torsión del testículo es completa, al cabo de 6 horas, éste se ha lesionado de tal manera, que se produce la atrofia irreversible. En ocasio-

nes, puede observarse pacientes que presentaron una peritonitis prenatal (meconial) en las que se aprecia calcificaciones intraescrotales.

En la peritonitis neo-natal puede también apreciarse radiológicamente la presencia de gas intraescrotal, cuando existe perforación de víscera hueca. Los tumores testiculares en el período neo-natal son excepcionales y, generalmente, corresponden a carcinomas embrionarios.

No debe puncionarse el escroto aumentado de tamaño, por el riesgo de contaminar el líquido intraescrotal (hidrocele, quiste de cordón) y más grave aún, el de perforar un asa intestinal introducida a través del conducto peritóneo-vaginal permeable, produciéndose así una peritonitis yatrogénica de consecuencias impredecibles.

### TESTICULOS MAL DESCENDIDOS

En el recién nacido con escroto vacío, especialmente cuando se trata de prematuros, debe verificarse la presencia de testículos no descendidos. Es importante diferenciar el testículo retráctil que es normal, del testículo ectópico, de la criptorquidia y del testículo inguinal superficial que requerirán descenso quirúrgico antes de los 2 años de edad, ya que obedecen a un obstáculo anatómico.

La administración de gonadotropina coriónica en dosis menores a 10.000U resulta insuficiente en el 80o/o de casos y, en dosis mayores a 10.000U produce lesiones irreversibles del parénquima testicular: hay aumento de peso y talla a expensas de la fibrosis peri-tubular, lesión de células de Leydig y vacuolización de las espermatogonías. El aparente beneficio conseguido con el descenso del testículo retráctil, tiene lugar a expensas de un riesgo yatrogénico mayor. No hay que olvidar que los pacientes con criptorquidia y ectopia bilaterales, son portadores de hernia inguinal asociada en el 75 y 100o/o de casos, respectivamente. El tratamiento precoz de la hernia evitará la ingrata sorpresa de una estrangulación intestinal más frecuente antes de los 6 meses de edad.

## MALFORMACIONES ANO-RECTALES

Parte del examen rutinario del periné será el pasar una sonda suave de caucho por el orificio anal, hasta obtener meconio. Esta práctica permitirá descubrir precozmente una malformación ano-rectal. Esta puede estar asociada a una fístula recto-urinaria en el varón o recto-vestibular en el sexo femenino. En la malformación ano-rectal alta e intermedia, en el varón, con o sin fístula y, en la misma patología sin fístula en el sexo femenino, se debe realizar la colostomía urgente en el ángulo esplénico del colon. En las malformaciones ano-rectales bajas, se realizará la plastia anal, en el período neo-natal.

En pacientes que presenten anomalías de perineales en la época neonatal, hay que realizar además el estudio radiológico complementario de vías urinarias, cuando se trate de alteraciones del pene, del periné y de la región sacro-coccígea.

El teratoma sacro-coccígeo es el tumor más frecuente ubicado entre la cara posterior del recto y la cara anterior del sacro. El tacto rectal permitirá reconocerlo y la radiografía simple de abdomen, en posición lateral, en ocasiones permitirá descubrir calcificaciones. El tratamiento es la extirpación quirúrgica del tumor.

## CONCLUSIONES

Al examen rutinario del periné del recién nacido debe incluirse la verificación sistemática de la permeabilidad de los orificios naturales. La fimosis debe diferenciarse de las adherencias prepuciales para evitar circuncisiones innecesarias y parafimosis. La persistencia del conducto peritónico-vaginal, en cualquiera de sus formas de presentación clínica, requiere tratamiento quirúrgico. Los hidroceles no deben ser puncionados. El testículo retráctil es normal y debe diferenciarse de la ectopía, criptorquidia y testículo inguinal superficial, que requieren corrección quirúrgica. No debe intentarse el tratamiento hormonal. La malformación ano-rec-

tal debe ser correctamente valorada antes de intentar el tratamiento quirúrgico en el recién nacido.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sieber, W.K., Sukarochana, K., Wiener, E.S.: Anormalidades perineales en el neonato. *Clínicas de perinatología*. 1: 135, 1978.
2. Rowe, M.I., Marchildon, M.B.: Inguinal hernia and hydrocele in infants and children. *Surg. Clin. N. Amer.* 61: 5, 1137, 1981.
3. Pellerin, D., Bertin, P. y cols.: Técnicas de Cirugía Pediátrica. *Toray Masson*, 1981.
4. Mengel, W., Knorr, D.: Cryptorchism. *Progress Ped. Surg.* 10: 289, 1977.
5. Ashby, E.C.: Diagnosis and management of testes in the superficial inguinal pouch. *Lancet*. 1: 468, 1978.
6. Bierich, J.R., Roger, K., Ranke, N.B.: Nakdescensus testis: Colloquium at Tübingen February 14 1976. *Urban & Schwarzenberg*, 1977.
7. Douglas, F., Smith, S., Smith, D.: Ano-rectal malformations in children. *Year Book Medical Publishers, Inc.*, 1971.
8. Scharli, A.F., Holschneider, A.M., Kraeft, H., Illi, O.: Causes of post-operative mortality in ano-rectal malformations: Analisis and conclusions regarding therapy. *Progress in Ped. Surg.* 13: 225, 1979.

## INCIDENCIA DEL PARTO PREMATURO EN EL HOSPITAL "ISIDRO AYORA"

Dr. ANDRES CALLE M., Obst. MARCIA MENDOZA V., Dr. CARLOS DOMINGUEZ Z. y Dr. VIRGILIO TERAN V.

*Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora y Facultad de Medicina, Quito.*

### RESUMEN

El presente es un estudio retrospectivo de 111 partos prematuros que se produjeron en el hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" en el período comprendido entre enero y junio de 1982. Se analizan diferentes parámetros epidemiológicos como número de gestaciones maternas, edad del embarazo, peso del neonato, modalidad de terminación del embarazo, existencia de sufrimiento fetal y de ruptura prematura de membranas, toxemia, control prenatal, antecedentes de abortos, estado civil y condiciones sociales y culturales, los mismos que discutimos con las experiencias de otros autores. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 11:179, 1986).

Los problemas del parto prematuro constituyen un reto para la Obstetricia moderna, debido a que la morbilidad y mortalidad consecutivas al síndrome de dificultad respiratoria representa una grave amenaza en presencia de un parto prematuro (1).

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) considera parto prematuro al recién nacido alumbrado a una edad gestacional inferior a las 37 semanas completas (259 días), sin tener en cuenta el peso (2). Sin embargo, el uso de solo la edad gestacional para el diagnóstico de parto prematuro puede traer errores, por cuanto muchas veces la fecha de la última menstruación (FUM) es subjetiva; por ello, Hóffman y cols. (3) recomiendan considerar además de la edad gestacional, el peso al nacimiento, el cual debería ser mayor a 500 gramos y menor de 2500 gramos para ser considerado en el grupo de partos prematuros (4).

Los avances recientes en el tratamiento obstétrico y neonatal han disminuido notablemente la mortalidad y morbilidad en el parto prematuro. Sin embargo los costos que ello im-

plica son elevados, de ahí que la solución al problema está en evitar el parto prematuro. Pero, en la práctica los inhibidores de labor uterina no representan la solución, debido a que su empleo puede estar contraindicado en un alto porcentaje en mujeres con trabajo de parto prematuro debido a sus efectos secundarios maternos y fetales (5).

La importancia del parto prematuro como problema obstétrico y de salud pública se demuestra porque contribuye a la mortalidad perinatal total con un 50 a 70o/o (6). Rush y cols. (7) por un estudio realizado en Inglaterra revela que los partos pretérminos son responsables del 85o/o de las muertes neonatales.

En el presente estudio retrospectivo estudiamos la epidemiología del parto prematuro, considerado como tal desde las 28 semanas de gestación hasta las 36 semanas 6 días, en el hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" (H.G. O.I.A.), en los 6 primeros meses del año 1982. Durante este período en el H.G.O.I.A. se produjeron 7.170 partos, de los cuales 111 fueron prematuros mayores de 28 semanas, lo que da

una incidencia de 1.54o/o para dicho Hospital en ese período.

## MATERIALES Y METODOS

Historias clínicas de madres y recién nacidos que tuvieron partos prematuros mayores de 28 semanas, tomados en base al Servicio de Estadística del Hospital. Los datos obtenidos se pasaron a una hoja especialmente elaborada para tal efecto en forma individual.

## RESULTADOS

En el estudio revisamos algunos parámetros que podrían influir en la incidencia del parto prematuro y que a continuación presentamos.

En relación al número de gestaciones se observó una amplia distribución (tabla 1).

Tabla 1.— *NUMERO DE GESTACIONES MATERNAS*

Gestaciones	Casos	Porcentaje
Gesta 1	27	24.5
Gesta 2 a 4	57	51.0
Gesta 5 y más	27	24.5
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100.0</b>

El mayor porcentaje se encontró en mujeres con dos, tres o cuatro gestaciones. Pratt y cols. (8), sugieren que el primero y el quinto embarazos sucesivos hay mayor presencia de partos prematuros; en tanto, que Hardy y Mellitus (9) anotan que la mayor frecuencia es en el primer embarazo. Nuestros datos al respecto no son completos por cuanto es menester conocer el número exacto de pacientes primigestas que tuvieron parto normal y calcular el porcentaje de partos prematuros en aquellas. Iguales análisis se debería realizar en los otros grupos.

Nuestro estudio revela que la mayor incidencia de parto prematuro estuvo desde las 33 semanas en adelante según FUM, un dato que es

importante, por cuanto las complicaciones neonatales serán menores si es mayor la edad gestacional. (Tabla 2).

Tabla 2.— *EDAD GESTACIONAL*

Edad Gestacional	Casos	Porcentaje
28—30.6 semanas	18	16
31—32.6 semanas	19	17
33—34.6 semanas	30	27
35—36.6 semanas	44	40
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100.</b>

La FUM es un dato útil para calcular la edad gestacional en estudios epidemiológicos, pero Hertz y cols. (10) manifiestan que no es muy segura por sus grandes variaciones, de ahí que es importante la determinación de la edad gestacional desde el inicio del embarazo tomando en cuenta el diagnóstico clínico, la FUM, movimientos fetales, altura del fondo uterino y la presencia de ruidos cardíacos fetales, lo que daría una mayor precisión en el cálculo de la edad gestacional (4).

Tabla 3.— *PESO DEL RECIEN NACIDO*

Peso	Casos	Porcentaje
< 2500 gramos	101	91
> 2500 gramos	10	9
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100</b>

Según nuestra revisión 10 prematuros tenían un peso superior a los 2500 gramos. (Tabla 3). De acuerdo a la definición de la O.M.S. para parto prematuro el peso no tendría importancia para ser clasificado como tal; Hoffman y cols. (6) da importancia al peso para ser clasificado como prematuro. En esta revisión nos hemos mantenido con los criterios de la O.M.S. (2).

El análisis demuestra que la mayoría terminó su embarazo por partos cefálicos vaginales. (Tabla 4). No hay un acuerdo general sobre

Tabla 4.— *TERMINACION DEL EMBARAZO*

Modalidad	Casos	Porcentaje
Cefálico/Vaginal	65	69
Pelviano/Vaginal	17	15
Cesárea	29	26
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100</b>

la modalidad de partos en los prematuros, especialmente los de presentación podálica, pero todos los autores coinciden en que lo que más importa para la supervivencia del prematuro es la modalidad de parto, el tratamiento durante el parto y los cuidados neonatales (11). La cesárea parece ser la indicada en casos de presentación podálica, pero Stewart y cols. (12) han demostrado que la cesárea aumenta la supervivencia de bebés de muy bajo peso, independientemente de la presentación. Hobel y cols. (11) no recomiendan la cesárea en todos los prematuros, pero piensa que debería adoptarse con mayor frecuencia en estos casos. Usher y cols. (13) manifiestan que la cesárea aumenta la frecuencia de dificultad respiratoria y de mortalidad.

La presentación podálica es frecuente en el parto prematuro, ocurre en el 24o/o de partos a las 28 semanas y sólo en el 3-5o/o en los fetos a término (14). El parto podálico de un prematuro es de mal pronóstico, porque existe un riesgo elevado de muerte durante el parto y una mayor frecuencia de muerte neonatal secundaria al traumatismo del parto y la asfixia (15).

Para la valoración de sufrimiento fetal hemos tomado el dato del APGAR a los 5 minutos; aquel que tuvo menos de 7 está considerado con sufrimiento fetal y mayor de 7 sin sufrimiento fetal. En la presente revisión un alto porcentaje estuvo exento de sufrimiento fetal. (Tabla 5). Goldenberg y Nelson (15) encuentran que cuando el parto podálico es por vía vaginal, el 54o/o tiene un APGAR inferior a 7 a los 5 minutos, existiendo una mortalidad de 432o/oo nacidos vivos; en tanto que en los partos prematuros cefálicos vaginales el APGAR

Tabla 5.— *SUFRIMIENTO FETAL*

Existencia	Casos	Porcentaje
Presente	34	31
Ausente	77	69
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100</b>

fue menor a 7 en el 13o/o y en el 26o/o de los casos de prematuros nacidos por cesárea.

En la actual revisión, de los 34 casos que presentaron sufrimiento fetal, 17 fueron partos podálicos vaginales, 10 por cesárea y 7 por partos cefálicos vaginales.

En este estudio la existencia de ruptura de membranas estuvo presente en la mitad de los casos. (Tabla 6).

Tabla 6.— *EXISTENCIA DE RUPTURA DE MEMBRANAS*

Existencia	Casos	Porcentaje
Si	56	50.4
No	55	49.6
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100.0</b>

La ruptura de membranas es un problema terapéutico frecuente en Obstetricia. El 20o/o de los bebés nacidos después de ruptura de membranas son prematuros y el 16o/o son de peso bajo (4).

Con respecto a la inmadurez y el síndrome de dificultad respiratoria no existe acuerdo general en caso de ruptura de membranas. Berkowitz y col. (16) han demostrado que la ruptura prematura de membranas (R.P.M.) mayor de 16 horas disminuye la frecuencia de dificultad respiratoria en fetos de 31 semanas o más aumenta la supervivencia en fetos de 35 semanas o más de edad gestacional.

En contraste con este estudio que indica un efecto benéfico de la R.P.M. sobre la maduración pulmonar, están los riesgos que existen sobre una infección del líquido amniótico y



que aumenta mientras mayor sea el tiempo de ruptura. Gunn y cols. (17) indican una frecuencia de infección de 26.40/o si la ruptura es mayor de 24 horas y de 2.70/o si la ruptura es menor de 12 horas.

En resumen se podría afirmar que la R.P.M. disminuye la frecuencia de dificultad respiratoria, siendo el tiempo de ruptura un factor importante. Una R.P.M. de 72 horas o más es beneficiosa para fetos menores de 34 semanas y de 16 horas es adecuada para fetos mayores de 34 semanas de gestación. Pero, una ruptura muy prolongada es contraindicada por peligros de infección y de prolapso de cordón (11). Gunn y cols., demostraron que el prolapso de cordón era el doble en la R.P.M. en relación al que se observa en casos sin ruptura (17).

Según el estudio de Kaltreide y col. (4) el riesgo atribuible a la R.P.M. fue del 260/o, pero el mismo autor cree que la rotura espontánea de membranas no es la causa del parto prematuro, sino el efecto de un aumento de la actividad uterina.

El 130/o de pacientes con parto prematuro tuvieron toxemia de diferente grado. (Tabla 7). Todas las enfermedades relacionadas con el embarazo se acompañan de un riesgo mayor de bebés prematuros y de peso bajo, siendo los riesgos dobles o triples para partos prematuros (4). En el estudio de Kaltreider y col. (4), la hipertensión arterial fue causa del 4.60/o de los partos prematuros. Nuestro estudio da una incidencia mayor de mujeres toxémicas, pero es probable que en aquellas esté sobreañadido otra patología no investigada.

Tabla 7.— *TOXEMIA DEL EMBARAZO*

Existencia	Casos	Porcentaje
Si	14	13
No	74	87
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100</b>

El adecuado control prenatal está considerado como mínimo 5 controles prenatales.

En la presente revisión el mayor porcentaje de partos prematuros fue en casos de no adecuado control prenatal o sin control. (Tabla 8). Terris y cols. (18) en 1974 manifestaron que la primera visita prenatal no juega ningún papel sobre la frecuencia de partos prematuros, pero Kaltreider y col. (4) encuentran que las mujeres que no recibieron con frecuencia atención prenatal dan a luz con mayor incidencia bebés prematuros. Ello se debería fundamentalmente a que con un adecuado control prenatal, se está en la capacidad de detectar cualquier anomalía clínica que puede producir un parto prematuro y de esta manera evitarlo.

Tabla 8.— *ADECUADO CONTROL PRENATAL*

Existencia	Casos	Porcentaje
Si	37	33
No	74	67
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100</b>

En las mujeres solteras existe un 250/o de partos prematuros, pero este dato no es confiable por cuanto es necesario conocer el número exacto de solteras que tuvieron partos, para conocer el porcentaje de prematuros entre ellas. Igual análisis espera el otro grupo. (Tabla 9). Kaltreider y col. (4) encuentran que entre las madres solteras de raza blanca el riesgo de prematuros es del 900/o mayor que entre las casadas. Chase (19) encuentra mayor frecuencia de prematuros en matrimonios ilegítimos, datos que también son confirmados por Pratt y cols.

Tabla 9.— *ESTADO CIVIL DE LA MADRE*

Estado	Casos	Porcentaje
Soltera	25	23
Casada	86	77
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100</b>

(8). Los embarazos no deseados se acompañan frecuentemente de partos prematuros. En los Estados Unidos las adolescentes tienen parto prematuro en el 5.40/o (20).

En nuestro estudio, el antecedente de aborto tiene importancia, pero el 67o/o no tuvieron aquel antecedente. (Tabla 10). Kaltreider y Johnson (21) observaron que aumenta el número de bebés prematuros si existen antecedentes, tanto de abortos como de partos prematuros. Estos datos fueron confirmados por el mismo autor en 1980 (4). Para este tipo de análisis nuestros datos merecen un poco más de investigación, ya que no conocemos el número de madres con antecedentes de abortos y que tuvieron partos normales.

Tabla 10.— ANTECEDENTES DE ABORTOS

Antecedentes	Casos	Porcentaje
No abortos	67	60.0
Un aborto	27	24.0
Dos abortos	9	8.1
Tres abortos	8	7.9
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100.0</b>

La mayor incidencia de partos prematuros la encontramos en pacientes que tienen condiciones regulares y malas e instrucción primaria o ninguna, pese a que este dato es de difícil investigación por la tendencia a mejorar sus condiciones de vida. (Tabla 11 y 12). Las condiciones socioeconómicas deficientes son las que acompañan al parto prematuro con mayor frecuencia que cualquier otro factor clínico. Sus mecanismos son desconocidos, pero se sugiere que las diferencias en cuanto a riesgo de parto prematuro pueden ser de origen genético (20), pero los que más frecuentemente se invocan es la desnutrición, baja estatura, analfabetismo y factores físicos y psicológicos (22). Kaltreider y col. (4) indican que las pacientes de clientela particular y por lo tanto de mejores condiciones sociales presentan mayor riesgo de parto prematuro. Bakketeig y col. (23) demos-

Tabla 11.— CONDICIONES SOCIO—  
ECONOMICAS DE LA MADRE

Condiciones	Casos	Porcentaje
Muy Buena	0	0
Buena	18	16
Regular	54	49
Mala	33	35
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100</b>

Tabla 12.— INSTRUCCION DE LA MADRE

Instrucción	Casos	Porcentaje
Ninguna	31	28
Primaria	59	53
Secundaria	21	19
Superior	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>100</b>

traron una relación entre la educación inferior de las madres y un riesgo elevado de partos prematuros. Newton y cols. (24) en un análisis de 132 mujeres que tuvieron un parto espontáneo, el stress psicosocial era particularmente elevado cuando los niños habían nacido prematuros. Berkowitz (25) encuentra que el tipo de vida, particularmente el consumo de alcohol, están relacionados con riesgo de parto prematuro. En los Estados Unidos los bebés prematuros son más frecuentes en mujeres de raza negra, solteras, de bajo nivel cultural y baja estatura (23).

Estos resultados sugieren que los factores sociales y culturales son importantes en la incidencia de riesgos para parto prematuro y por ello debemos reconocer que un alto porcentaje de pacientes que acuden a recibir atención en el H.G.O.I.A. pertenecen a clases menos poseídas y de menor instrucción educacional, que serían factores para que el parto prematuro aumente en su incidencia.

## CONCLUSIONES

Es indudable que el parto pretérmino constituye un gran riesgo obstétrico y un desafío para el Neonatólogo. El presente estudio nos ha permitido evaluar parcialmente nuestra realidad sobre este importante capítulo obstétrico. Se ha analizado los diferentes parámetros que podíamos tomar de las historias clínicas y se ha comparado con estudios realizados por otros autores sobre el tema.

En el hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" creemos que hacen falta estudios que reflejen a profundidad esta realidad, ampliando su investigación hacia el parto inmaduro (20 a 28 semanas de gestación) y tomando en cuenta datos que amplíen su epidemiología, lo que nos permitirá en lo futuro ejecutar medidas preventivas para el bien de la madre y del recién nacido.

## BIBLIOGRAFIA

- Fuller, W.: Tratamiento del parto prematuro. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2: 569, 1978.
- World Health Organization: Prevention of perinatal morbidity and mortality. *Public. Health Papers*, 42, 1969.
- Hoffman, H.J., Lunden, F., Bakketeig, L. and Harley, E.: Classification by birth weight and gestational age for futur studies of prematurity. In Reed D.M., Stanley F.J. (eds): *The Epidemiology of Prematurity*. Baltimore, Urban & Schawarzenberg, p. 297, 1977.
- Kaltreider, F. and Kohl, S.: Epidemiología del parto antes de término. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1: 17, 1980.
- Turnbull, A.C.: Actiology of preterm labor. In: *Preterm Labor*. London, The Royal College of Obstetrics and Gynaecology, p. 56, 1977.
- Hoffman, H. and Bakketeig, L.: Factores de riesgo relacionados con la aparición de un nacimiento pretérmino. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 3: 691, 1984.
- Rush, R., Keirse, M., Howat, P., Baun, J., Anderson, A. and Turnbull, A.: Contributions of preterm delivery to perinatal mortality. *Br. Med. J.* 2: 965, 1976.
- Pratt, M., Janus, Z. and Sayal, N.: Maternal variations in prematurity (1973-1974). In Reed D. M., Stanley F.J. (eds): *The Epidemiology of Prematurity*. Baltimore, Urban & Schawarzenberg, p. 53, 1977.
- Hardy, J.B. and Mellitus, E.D.: Relationship of low birth weight to maternal characteristics of age, parity, education and body size. In Reed D.M., Stanley F.J. (eds): *The Epidemiology of Prematurity*. Baltimore, Urban & Schawarzenberg, p. 105, 1977.
- Hertz, R., Sokol, R., Knoke, J., Rosen, M., Chik, L. and Hirsch, V.: Clinical estimation of gestational ages: Rules for avoiding preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 131: 395, 1978.
- Hobel, C. and Dakes, G.: Consideraciones especiales sobre tratamiento del parto prematuro. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1: 152, 1980.
- Stewart, A., Turcan, D., Rawlings, G. and Reynolds, E.: Prognosis for infants weighing 1000 g or less at birth. *Arch. Dis. Child.*, 52: 97, 1977.
- Usher, R., Allen, A. and McLean, F.: Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age route of delivery and maternal diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 111: 826, 1971.
- Scheek, K. and Nubar, J.: Variations of fetal presentation with gestational age. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 125: 269, 1976.
- Goldenberg, R. and Nelson, K.: The premature breech. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 127: 240, 1977.
- Berkowitz, R., Kantar, R., Beck, G. and Warshaw J.: The relationship between rupture of the membranes and the respiratory distress syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124: 712, 1974.
- Gunn, G., Mishel, D. and Morton, D.: Premature rupture of the fetal membranes. A Review. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 106: 469, 1970.
- Terris, M. and Glasser, M.: A life table analysis of the relations of prenatal case to prematurity. *Am. J. Public. Health*, 64: 869, 1974.
- Chase, H.C.: Time trends in low birth weight in The United States. In Reed D.M., Stanley F.

- J. (eds): *The Epidemiology of Prematurity*. Baltimore, Urban & Schwarzenberg, p. 17, 1977.
20. Johnson, J. and Dubin, N.: Prevención del parto prematuro. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1: 49, 1980.
  21. Kaltreider, D.F. and Johnson, J.W. Jr.: Patients at high risk for low birth weight delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124: 25, 1976.
  22. Hemminki, E. and Starfield, B.: Prevention of low birth weight and preterm births; literature review and suggestions for research policy. *Milbank Mem Fund.*, 56: 339, 1978.
  23. Bakketeing, L. and Hoffman, H.: The epidemiology of preterm birth: results from a longitudinal study of births in Norway. In: Elder M, Hendicks, C. (eds): *Preterm Labor*. London: Butterworths International Medical Reviews, p. 17, 1981.
  24. Newton, R., Webster, P., Binn, P., Maskrey, N. and Phillips, A.: Psychosial stress in pregnancy and its relations to the onset of premature labour. *Br. Med. J.*, 2: 411, 1979.
  25. Berkowitz, G.S.: An epidemiology study of preterm delivery. *Am. J. Epidemiol.*, 113: 81, 1981.

REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
VOLUMEN 11 (3-4) 1986

	Página
INFORMACION A LOS AUTORES .....	117
<b>Detección y descripción de la Onchocerca Volvulus</b> .....	121
D. H. Stone, R. H; Guderian H., J. Proaño S. y M. A. Herdoiza V.	
<b>Amebiasis Fulminante</b> .....	131
S. Tello de Cueva y G. Hidalgo B.	
<b>Intoxicación por fósforo blanco. Lesiones hepáticas</b> .....	137
F. Bustamante R., G. Hidalgo B., C. Arroba y G. Ayala	
<b>Incidencia de enfermedad trofoblástica en el Hospital Gineco Obstétrico "Isidro Ayora" en 1983</b> .....	145
V. Terán V., A. Calle M., M. 'Mendoza V., C. Domínguez Z., C. Alvarez y J; Zapata	
<b>Los Indicadores del transporte de hierro corporal en escolares de Quito</b> .....	149
R. Estrella., S. Hercberg., E. Estévez., P. Galán., M. Dávila., A. Calle., P. Muñoz., L. Vergara., E. Altamirano., G. Fuenmayor., J. Rosemberg., E. Villacis., G. Maggi. y R. Yépez.	
<b>Hallazgos citogenéticos en veintidós trastornos hematológicos preleucémicos y leucémicos</b> .....	157
C. Paz y Miño	
<b>Carcinoma del cérvix durante el embarazo</b> .....	163
A. Jijón L.	
<b>Anormalidad del periné en el recién nacido</b> .....	175
C. Ordóñez C.	
<b>Incidencia del parto prematuro en el Hospital Isidro Ayora</b> .....	179
A. Calle M., M. Mendoza V., C. Domínguez Z. y V. Terán V.	