



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
IZTACALA**

TRASPLANTE TUBO - OVARICO

COMO "UNIDAD ANATOMO - FUNCIONAL" EN LA CONEJA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS
(BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION)**

P R E S E N T A :

MANUEL MARTINEZ MERAZ

DIRECTOR DE TESIS:

DOCTORA EN CIENCIAS: MA. CRISTINA REVILLA MONSALVE



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



U.N.A.M. FES
IZTAQALA

DIRECTOR:

DOCTORA EN CIENCIAS: MA. CRISTINA REVILLA MONSALVE

Investigador Asociado D y profesor de Asignatura "B" de la Facultad de Ciencias, U.N.A.M.

Investigador Asociado "D" en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, de la Coordinación de Investigación en Salud del C.M.N. Siglo XXI, I.M.S.S.

REVISORES

DOCTOR EN CIENCIAS: SERGIO AGUSTIN ISLAS ANDRADE

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas de la Coordinación de Investigación en Salud del C.M.N. Siglo XXI, I.M.S.S. Investigador Titular "A" y profesor de Asignatura "A" de la Facultad de Ciencias. U.N.A.M.

MAESTRO EN CIENCIAS: JUAN CARLOS MARTINEZ CHEQUER

Investigador Asociado "D" Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" I.M.S.S. Sistema Nacional de Investigadores Nivel I

DOCTOR EN CIENCIAS: ENRIQUE ABURTO FERNÁNDEZ

Sistema Nacional de Investigadores Nivel I. Profesor Asociado "C" de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, U.N.A.M.

MAESTRO EN CIENCIAS: EDGARDO MARTIN GARCIA HERNANDEZ

Investigador Asociado "B" Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" I.M.S.S.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a:

Johnson and Johnson Medical México, por el donativo del material de sutura.

3M de México, por el donativo de loban 2.

Dow Corning de México, por el donativo del tubo de silastic.

**Este estudio fué financiado por la Coordinación de Investigación Médica.
Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Financiamiento No. 97-716-0171.**

DEDICATORIA

Doy gracias a Dios por que soy creyente,

A mis padres q.e.d.,

A mis hermanos,

A Margarita, madre de mis hijas,

A mis hijas Moserrat y Melisa,

A mis amigos,

Y a la vida

A todos ellos, que de una u otra manera intervinieron en la realización de este trabajo que hoy presento ante ustedes y que es continuación de un proyecto de investigación que he llamado "Trasplante de Órganos en Ginecología" Estudio Experimental, en el que inicié a trabajar desde el año de 1990 y que continuaré trabajando en el mismo, a pesar de los incontables tropiezos, obstáculos y objeciones que he encontrado en el camino, así pues, persistiré trabajando en el mismo proyecto de investigación, hasta hacerlo una realidad clínica.

M. Meraz

INDICE

IZT.

1.	RESUMEN
2.	ANTECEDENTES
2.1	HISTORIA DE LOS TRASPLANTES DE ORGANOS Y TEJIDOS
2.2	TRASPLANTE DE ORGANOS E INMUNODEPRESION FARMACOLÓGICA
2.3	RIESGO DE INFECCION EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ORGANOS
2.4	RIESGO DE MALIGNIDAD EN RECEPTORES DE TRASPLANTES DE ORGANOS
2.5	EMBARAZO EN RECEPTORAS DE TRASPLANTE DE ORGANOS
2.6	RIESGO DE TERATOGENICIDAD EN HIJOS DE MADRES RECEPTORAS DE TRASPLANTE DE ORGANOS
3.	TRASPLANTE DE ORGANOS EN GINECOLOGÍA
3.1	TRASPLANTE DE OVARIO
3.2	TRASPLANTE DE TROMPA DE FALOPIO
3.3	TRASPLANTE DE UTERO
3.4	TRASPLANTE DE OVARIO Y TROMPA DE FALOPIO CON TECNICA DE MICROCIRUGIA VASCULAR
3.5	TRASPLANTE TUBO-OVARICO COMO "UNIDAD ANATOMO-FUNCIONAL"
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
5.	JUSTIFICACIÓN
6.	HIPÓTESIS
7.	OBJETIVO
8.	MATERIAL, CONEJAS Y METODOS
8.1	GRUPOS DE ESTUDIO
8.2	DESCRIPCION DE LA TECNICA QUIRÚRGICA
8.21	SALPINGOFORECTOMIA UNILATERAL IZQUIERDA
8.22	AUTOTRASPLANTE TUBO-OVARICO
8.23	PREPARACION DEL AREA RECEPTORA
8.24	OBTENCION DEL INJERTO TUBO-OVARICO
8.25	ISQUEMIA CALIENTE
8.26	ISQUEMIA FRIA
8.27	CIRUGIA DE BANCO Y PERFUSION DEL INJERTO
8.28	ANASTOMOSIS TUBARIA
8.29	ANASTOMOSIS VENOSA
8.21	ANASTOMOSIS ARTERIAL
9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
10.	CONSIDERACIONES ETICAS
11.	RESULTADOS
12.	DISCUSIÓN

13.	CONCLUSIONES
14.	ANEXOS
14.1	TERMINOLOGIA EN TRASPLANTOLOGIA
14.2	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
14.3	ESQUEMA DE ORGANOS GENITALES INTERNOS DE LA CONEJA
14.4	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
14.5	EXPLICACIÓN DE ABREVIATURAS
15.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. RESUMEN

Establecer un modelo experimental en conejas tubo-ovariectomizadas de autotrasplante vascularizado tubo-ovárico ortotópico como "unidad anatómico-funcional" para restablecer la función endocrina y reproductiva.

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, abierto, comparativo con distribución al azar. Universo de trabajo: 20 conejas Nueva Zelanda Blancas (NZB), no consanguíneas, con edades entre 6 y 11 meses, peso entre 3000 y 4000 g. y 4 machos NZB de fertilidad comprobada. 2 Grupos de Estudio: I. Grupo Control (n=10) Se efectuó salpingooforectomía unilateral. II. Grupo Experimental (n=10) Se efectuó salpingooforectomía bilateral más autotrasplante tubo-ovárico derecho ortotópico.

Se obtuvo una permeabilidad inmediata de las anastomosis tubaria del 100% y tardía del 64%, la permeabilidad inmediata de las anastomosis vasculares fue del 90% y tardía del 80%. El tiempo de isquemia caliente fue de 120 ± 15 segundos y el tiempo de isquemia fría de 65 ± 10 minutos. Cada anastomosis tubaria requirió de 6-8 puntos separados con nilón 10-0 y cada anastomosis vascular 8 a 10 puntos separados fueron necesarios con nilón 11-0. Los niveles séricos de estradiol y progesterona en ambos grupos y en cada tiempo no presentaron diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) En el grupo de autotrasplante 4 conejas se embarazaron (44 %), la duración del embarazo fue de 30 ± 1 día, con una media de 4 crías por parto.

El trasplante tubo-ovarico como "unidad anatómico-funcional" restableció en la coneja la función endocrina y de fertilidad. El empleo de isotrasplante y alotrasplante tubo-ovárico en la mujer infértil por daño tubario bilateral irreparable, ausencia quirúrgica de ovarios y/o salpinges ó cuando el FIV-TE convencional en estos casos, no ha tenido éxito o como alternativa terapéutica de este, se vislumbra como potencial alternativa terapéutica para que estas mujeres logren el anhelado embarazo y nacimiento exitoso.

2. ANTECEDENTES

2.1 HISTORIA DE LOS TRASPLANTES DE ORGANOS Y TEJIDOS.

En las antiguas civilizaciones egipcia, greco-romana, china y en la era cristiana, el hombre imaginó cambios en la morfología, estructura y función del cuerpo humano y la idea de substituir un órgano por otro ha existido a través de mitos o leyendas y milagros, como ejemplos baste citar que en China, durante la dinastía Chou (1121-249 a.C.) Pie Chiao intercambió los corazones a dos hombres para equilibrar sus fuerzas, ellos recibieron "drogas sobrenaturales" (1). En el siglo III d.C. durante el reinado de Diocleciano, dos médicos Santos, Cosmos y Damián utilizaron la extremidad inferior de un gladiador etiope recién sepultado para trasplantar una pierna por la extremidad gangrenosa del diácono Justiniano, sacristán de la Basilica Romana en lo que se conoció como el "milagro de la Pierna Negra" (2). Con el nacimiento de la cirugía experimental en el siglo XVIII, John Hunter investigó los autotrasplantes, alotrasplantes y xenotrasplantes con buenos resultados (2). Permitir a un ser humano sobrevivir por el reemplazo de un órgano enfermo por uno sano de otro individuo vivo o muerto, puede ciertamente ser considerado como el más sensacional evento del siglo pasado en el campo de la ciencia médica; así el trasplante de órganos, como alternativa terapéutica de sustitución de la función orgánica, constituye sin duda el avance científico más importante durante el siglo XX. Efectuar los trasplantes de órganos con éxito ha significado un enorme y continuo esfuerzo de todas las especialidades de la medicina, las más de las veces contra infinidad de obstáculos de

índole médica, científica, legal, ética y moral (1-2), actualmente se han realizado más de 500,000 trasplantes de órganos sólidos. La trasplantología como tratamiento es ya una realidad clínica y no solamente experimental (3).

2.2 TRASPLANTE DE ORGANOS E INMUNODEPRESIÓN FARMACOLÓGICA.

En trasplante de órganos la radiación corporal total (RCT), fue el primer método de **inmunosupresión** utilizado en la práctica clínica, en 1958, en una mujer receptora de trasplante renal de un donador vivo no relacionado (DVNR), recibió una dosis considerada como subletal de 600 unidades Roentgen, la paciente murió a los 15 días posteriores al trasplante debido a hemorragia secundaria a depresión plaquetaria, sin embargo la biopsia del aloinjerto no presentó signos de rechazo (2). En 1960 se empleó una menor dosis de RCT y se agregó daltacortisona y 6-mercaptopurina (6-MP), tratando el rechazo agudo con altas dosis de corticosteroides y RCT cada semana durante un mes. *El objetivo de este tratamiento era suprimir la respuesta inmune del receptor para evitar el rechazo al aloinjerto.* Pero las infecciones y la aplasia medular, provocaban una elevada mortalidad. En 1961 Roy Calne en Londres reemplazó el uso de RCT por el empleo de azatioprina (AZA) derivado imidazol de la 6-MP más corticosteroides en humanos con alotrasplante renal. Otras drogas usadas fueron metotrexate, ciclofosfamida, actinomicina C ó D (2).

En 1970 se aisló la ciclosporina (CsA, Sandimmun, Sandoz, Suiza) a partir de *Tolypocladium inflatum gams*, miembro de la familia de hongos imperfectos, es un decapeptido cíclico, neutro y muy lipofílico, con un peso molecular de 1203. Actúa casi selectivamente sobre el linfocito T inhibiendo su activación con bloqueo en la producción de Interleucina 2 (IL-2) y de interferon gamma (IFN-gamma), además interfiere en la formación de receptores para la IL-2 en los linfocitos T no activados. La disminución del IFN-gamma causa que no aumente el número de células presentadoras de antígeno

(CPA), con lo que disminuirá el número de linfocitos T activados o sensibilizados al antígeno, todos estos efectos son de inicio rápido y dosis-dependiente. No deprime la hematopoyesis y no afecta la función de los fagocitos (4).

La CsA se utilizó por primera vez en clínica en receptores de alotrasplante renal en el año de 1978 (5) y se comercializó en 1983.

La dosis de inmunodepresores inicialmente empleadas en receptores de trasplante de órganos alogénicos fueron altas hasta de 200 mg/día de Prednisona (PDN), 4 a 8 mg/kg/día de Azatioprina (AZA) y hasta 25 mg/kg/día de CsA (5), macrodosis que han desaparecido y todas ellas se han ajustado, en base a la experiencia obtenida a través del tiempo, y de acuerdo a diferentes protocolos de tratamiento empleados como monoterapia, doble, triple esquema, etc. Actualmente la dosis promedio de mantenimiento es de 10-15 mg/día de PDN, 1 mg/kg/día de AZA y 4-8 mg/kg/día de CsA, incluso dosis tan bajas han sido usadas de CsA como 0.5 mg/kg/día., *con lo cual se evita el rechazo del aloinjerto, sin depresión significativa del sistema inmune y con menor riesgo de infección, toxicidad y malignidad, que resultan ser dosis-dependiente.* Opelz (6) informó de un estudio en el que incluyó a 22,152 receptores de trasplante renal con donador cadáver, en 150 centros de trasplante, encontró que la supervivencia del aloinjerto renal a un año fue del 100% con cualquiera de los 5 diferentes esquemas de inmunodepresión empleados: CsA+AZA, CsA, CsA+PDN, CsA+PDN+AZA y AZA+PDN. A dos años la supervivencia del aloinjerto fue del 97% utilizando CsA+AZA y a cinco años la mejor supervivencia del aloinjerto fué del 86% empleando la misma combinación de CsA+AZA.

Otros fármacos inmunodepresores que se administran en receptores de alotrasplantes de órganos son anticuerpos antilinfocitarios monoclonales (OKT-3) y policlonales (MALG

globulina antilinfoblastica de Minnesota), tacrolimus (FK506), micofenolato, etc. con buenos resultados (2).

2.3 RIESGO DE INFECCION EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ORGANOS

El régimen de inmunodepresión farmacológica aunado a los diversos factores de riesgo que predisponen a un receptor de trasplante de organos a infección, incluyen, entre otros: falla orgánica terminal y múltiple, diabetes mellitus, historial previo de hepatitis B y C, leucopenia, esplenectomía, viremia persistente, uso de órganos cadavéricos, tratamientos repetidos para rechazo persistente o recurrente, estas dos últimas características son las más importantes porque requieren que el receptor del trasplante sea expuesto a dosis mayores o repetidas de agentes inmunodepresores por largos períodos de tiempo. La inmunodepresión farmacológica es un "arma de doble filo" porque protege el órgano trasplantado del sistema inmune del receptor pero a su vez causa que el receptor sea más susceptible a infección. Los receptores de trasplantes están en mayor riesgo de contraer infecciones tanto comunes como oportunistas. Estas infecciones pueden surgir del órgano trasplantado, complicaciones quirúrgicas, reactivación de infecciones latentes en el huésped o por exposición ambiental a nuevos agentes. Las enfermedades infecciosas en esta población de pacientes varían en un patrón predecible, dependiendo del órgano trasplantado, régimen inmunodepresor y del curso posoperatorio.

Rubin en 1991 (7) desarrolló un esquema que demostró cómo ocurren las infecciones en pacientes tratados con ciclosporina y prednisona después de un trasplante de riñón, más tarde Nicholson V y Jonson PC en 1994 (8) modificaron este esquema. En general las infecciones que ocurren durante el primer mes después del trasplante surgen debido a que el agente infeccioso ha estado en contacto con el huésped antes de la cirugía en el tejido

donado o como complicación infecciosa posoperatoria, estas últimas son iguales a las que se observan en cualquier paciente quirúrgico. En el período de un mes a seis meses después del trasplante se favorecen las infecciones oportunistas debido a los altos niveles de inmunodepresión que se requieren para evitar el rechazo. El período de seis meses a un año representa un período donde las infecciones bacterianas vuelven a ser importantes. En este período las infecciones por hongos y micobacterias son también muy importantes. En el siguiente cuadro se describe la cronología de las infecciones más comunes en pacientes trasplantados:

Tiempo	Infección
0-1/2 mes	Hepatitis B Infecciones bacterianas Heridas Neumonías Líneas vasculares Orina (bacteriana, pielonefritis)
1/2 mes- 1 mes	Hepatitis B Herpes simples
1 mes en adelante	Citomegalovirus Hepatitis C Pneumocistis carinii* Toxoplasmosis* Hongos

	Tuberculosis Nocardia
2 meses en adelante	Epstein-Barr** Varicela zoster** Papovavirus** Adenovirus** Criptococo
5 meses en adelante	Neumonías adquiridas en la comunidad Infección de orina

- * 1-6 meses
- ** 2-6 meses

Es importante resaltar que los pacientes con falla terminal de órganos son más susceptibles a infecciones que los individuos saludables. El futuro receptor de un trasplante debe evaluarse inicialmente con un historial y examen físico completo para determinar la susceptibilidad a enfermedades infecciosas. Es también importante determinar las infecciones que han ocurrido antes del trasplante. Estas se deben evaluar con detenimiento, por ejemplo, se debe indagar si hay historia de exposición a tuberculosis y el resultado de las pruebas PPD, hepatitis B, y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). También se debe indagar acerca de lesiones herpéticas recurrentes, varicela e infecciones por hongo. Se deberá investigar si el paciente reside en un área endémica para *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Strongyloides stercoralis*. Los pacientes con problemas infecciosos dentales o de senos nasales deben ser tratados y

resueltos antes del trasplante, radiografías sencillas ayudan a descartar caries e infecciones en senos paranasales. Al igual que el receptor, el donador de órganos también debe de pasar por una evaluación extensa para descartar la presencia de infecciones. Los donadores que son portadores del virus VIH o que son positivos para el antígeno de superficie de hepatitis B se deben excluir como donadores de trasplantes. Muchas veces los órganos que se donan y las soluciones con las que se perfunden durante el transporte son cultivados para detectar infecciones asintomáticas del donador o contaminación del órgano durante el proceso de excisión. Finalmente para disminuir el riesgo de infección en el paciente receptor de trasplante de órganos, aunado a lo comentado anteriormente, se administra profilaxis antimicrobiana de manera específica para cada órgano a trasplantar.

2.4 RIESGO DE MALIGNIDAD EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ORGANOS.

El riesgo de malignidad en receptores de alotrasplante de órganos por el uso de inmunodepresión farmacológica, hasta diciembre de 1993, el Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR) (9), acumuló datos de 7,766 cánceres que se originaron en 7,316 receptores de trasplantes, incluyendo receptores de médula ósea (más de 300,000 trasplantes de órganos sólidos). A nivel mundial, hasta 1992 se habían efectuado, de riñón, corazón, hígado, páncreas y corazón-pulmón). En la población general transcurren de cinco a veinte años o incluso más entre la exposición a carcinógenos y la aparición de tumores (9). El intervalo entre el trasplante y la aparición de la neoplasia fué: El sarcoma de Kaposi (KS) fué el primero con un promedio de 21 meses. Los linfomas, se expresaron en un promedio de 32 meses. Otras neoplasias, con excepción de carcinoma de vulva y perineo, se manifestaron en promedio a los 69 meses. Los carcinomas de vulva y perineo, aparecieron con un promedio de 112 meses. Si se consideran los 7,766 cánceres, el tiempo promedio de su aparición fué de 61 meses, esto es 5 años 1 mes. Las lesiones malignas que se observan a menudo en la población general como carcinoma de pulmón, mama, próstata, colon y cervico-uterino, no mostraron incremento e incluso disminución. Los tumores se produjeron en pacientes cuya edad promedio en el momento del trasplante fué de 42 años. Eran menores de 40 años en el momento del trasplante el 43 %. La edad promedio de los pacientes en el momento del diagnóstico de sus neoplasias fué de 47 años. Del total, 66 % eran varones y 34 % mujeres, lo que conserva la tasa de 2:1 entre varones y mujeres que se someten a un trasplante.

La prevalencia de grandes series de receptores de aloinjertos renales tuvieron un promedio del 6 %; en los receptores de aloinjertos cardiacos, las cifras promedio son del 6% . Del total de cánceres registrados por la CTTR, los cánceres más frecuentes fueron: cánceres no melanomas de piel y labios 37 %, linfoma no Hodgkin 16 %, carcinomas pulmonares 5 % y el carcinoma cervico-uterino 3 %. Una proporción importante de las lesiones neoplásicas experimentan regresión parcial o total después de reducir o interrumpir el tratamiento inmunodepresor, muchos de estos pacientes con neoplasias fueron sometidos a intensa inmunodepresión, encontrando una relación dosis-dependiente.

En trasplante de órganos aunque el cáncer es una complicación, debe insistirse en que una proporción importante de los receptores de aloinjertos de órganos vitales, no tienen problema de esta clase. Su origen se relaciona con el tratamiento inmunodepresor durante muchos años y más intensivo, como ocurre en ciertos pacientes que presentan disfunción crónica del aloinjerto con rechazo agudo inmunológico, en donde la prioridad es conservar la vida del paciente manteniendo la función del aloinjerto con dosis máximas.

2.5 EMBARAZO EN RECEPTORAS DE TRASPLANTE DE ORGANOS.

En trasplante de órganos se han logrado considerables avances en los últimos 20 años, hasta ahora es posible ofrecer como alternativa de tratamiento aceptado, el trasplante renal, el trasplante de páncreas, de pulmón, corazón e hígado, y de tejidos como de médula ósea. Es importante hacer notar el grado de rehabilitación en el paciente trasplantado, con el hecho de que mujeres trasplantadas se han embarazado desde la década de los años cincuentas y cada día aumenta el número de embarazos en receptoras trasplantadas de algún órgano. El 10 de marzo de 1958 sucedió el primer nacimiento de un niño normal, de 41 semanas de gestación con peso de 3300 grs, en una paciente de 23 años de edad, receptora de trasplante renal, lo que alertó a la comunidad médica acerca del reinicio de la función reproductiva posterior al trasplante de órganos (10). En el año de 1991 se fundó el National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) en la Universidad de Thomas Jefferson, U.S.A. (11), con el objetivo de crear una base de datos actualizada para evaluar los resultados de los embarazos en receptoras de trasplante de órganos y de aquellos engendrados por varones receptores de trasplante. Por otro lado, Chevalier en el año de 1996 (12) hizo una revisión de la literatura médica internacional, encontró reportados embarazos exitosos con recién nacidos vivos en los siguientes casos: 2,300 embarazos en mujeres con trasplante renal, 100 embarazos en receptoras de trasplante de corazón, 90 embarazos posteriores a trasplante hepático y 3 después de trasplante de corazón-pulmón. Otros autores han documentado embarazos

con recién nacidos vivos en receptoras de trasplante de médula ósea, páncreas, hígado-riñón, riñón-páncreas y pulmón (13-18).

La mayor parte de la información procede del estudio de los resultados obtenidos en receptoras de trasplante renal. En la actualidad se está adquiriendo experiencia en pacientes receptoras de hígado, corazón y páncreas-riñón por el creciente número de supervivientes a largo plazo. Davison (19) encontró que en pacientes receptoras de riñón, el aborto terapéutico se produjo en cerca del 20% de las concepciones y el aborto espontáneo en aproximadamente el 14%, la mayor parte de los embarazos que se prolongaron más allá del primer trimestre fueron exitosos (93%), los episodios de rechazo ocurrieron en el 9% de los embarazos, el daño permanente de la función renal se presentó en aproximadamente 15% de los embarazos, el deterioro de la función renal al final del embarazo ocurrió ocasionalmente; Aproximadamente un 30% de los embarazos se complicaron con hipertensión, preeclampsia o ambas, los partos prematuros fueron comunes y el retraso del crecimiento intrauterino complicó alrededor de un 20% de los embarazos, a complicación infecciosa materna más común fue la infección del tracto urinario. En términos generales, la ubicación pélvica del riñón no planteó dificultades durante el parto y las indicaciones de operación cesárea fueron esencialmente obstétricas. No se observaron anomalías estructurales frecuentes ni predominantes en el recién nacido, cuando se compararon con recién nacidos de madres de la población general (19).

En el año de 1976 se publicaron los lineamientos para las receptoras de riñón que consideran la posibilidad de embarazarse (20), aunque se han modificado con el transcurso de los años (21-23), aún requiere algunas otras modificaciones menores debido

a la nueva información obtenida con el empleo de la ciclosporina, micofenolato y el tacrolimus, entre otros (23-25).

Los lineamientos generales para el asesoramiento de las pacientes son:

1. Buena salud general por más o menos dos años después del trasplante.
2. Proteinuria mínima o ausente.
3. Hipertensión bien controlada (140/90 mmHg) o ausente,
4. Sin evidencia de rechazo del injerto.
5. Función renal estable con un nivel de creatinina sérica de 1.4 mg/dl o menor.
6. Control aceptable de la glucemia en los casos de diabetes.

La National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), en su reporte de 1999 (23) llegó a las siguientes conclusiones:

1. Mientras la mayoría de las receptoras de trasplante de riñón toleran bien el embarazo, un pequeño porcentaje de receptoras desarrollan rechazo, disfunción y/o deterioro del injerto.
2. No se han observado malformaciones estructurales en los hijos de receptoras expuestas a micofenolato.
3. Las biopsias de hígado en receptoras de trasplante de hígado, demostraron rechazo agudo durante el embarazo y con mayor riesgo para ambos, con pobres resultados para el recién nacido y en la madre con recurrentes episodios de rechazo.
4. Las receptoras de trasplante de páncreas-riñón, durante el embarazo, pueden mantenerse en normoglucemia, cursan con alta incidencia de hipertensión materna, prematuridad y bajo peso al nacimiento.

5. En receptoras de trasplante de corazón o de pulmón, el embarazo no resultó ser predictor adverso específico.
6. No se han observado malformaciones estructurales o incapacidad de aprendizaje en hijos de madres tratadas con ciclosporina, en seguimiento de 4 a 5 años.
7. Se deberán estudiar los nuevos esquemas de tratamiento, así como las nuevas combinaciones de inmunodepresores.

2.6 RIESGO DE TERATOGENICIDAD EN HIJOS DE MADRES RECEPTORAS DE TRASPLANTE DE ORGANOS.

La preocupación de la comunidad de trasplantes es la posibilidad de que las dosis terapéuticas de agentes inmunodepresores administrados en el transcurso del embarazo puedan causar malformaciones en el recién nacido. Los agentes inmunodepresores comúnmente utilizados en mujeres embarazadas receptoras de trasplante de órganos, son corticosteroides (prednisona v.o, metilprednisona i.v.), ciclosporina, azatioprina, FK-506 (tacrolimus), micofenolato y rapamicina. En animales de experimentación como coneja y rata la administración de ciclosporina o de prednisona a dosis excesiva ha demostrado ser teratogénica, pero al disminuir la dosis en las mismas especies, estos fármacos inmunodepresores, no fueron teratogénicos (26-29). Diversos investigadores han revisado la toxicidad para el producto de tres agentes inmunodepresores comúnmente utilizados (ciclosporina, prednisona y azatioprina). Se considera que la azatioprina es teratogénica con embriotoxicidad en ratones a dosis de 1-20 mg/kg. Se han observado malformaciones esqueléticas en conejos a dosis de 5-15 mg/kg, sin embargo no se ha advertido un incremento en la incidencia de malformaciones estructurales neonatales en el humano recién nacido, aunado a que se usan dosis de máximas hasta de 2 mg/kg/día (27). Aunque la prednisona no es genotóxica, ha mostrado ser teratogénica en animales cuando se utilizan a dosis más elevadas que las empleadas clínicamente (26). La ciclosporina tiene efectos embriotóxicos y fetotóxicos únicamente a niveles de dosificación que producen toxicidad materna y que son equivalentes a por lo menos el doble de los utilizados en humanos. No parece que haya deterioro en la fertilidad (29). Bar OZ y cols

(24) en el año del 2001 publicaron un estudio de meta-análisis, de los resultados del uso de la ciclosporina durante el embarazo y conocer si su empleo durante la gestación estaba asociado a un incremento en el riesgo de la incidencia en malformaciones congénitas y parto pretérmino; encontraron que la prevalencia global de malformaciones congénitas en la población estudiada (4.1%) no varió substancialmente de la reportada en la población general, y que el incremento en la tasa de prematuridad (56.3%) podría estar asociado al empleo de diversos fármaco durante el embarazo, por ejemplo el empleo de diversos agentes antihipertensivos.

El tacrolimus (FK-506) también tiene efectos adversos, pero únicamente a dosis tóxicas, en animales de experimentación, y sin deterioro de la fertilidad. Kainz A y su equipo en el año del 2000 (25) reportaron en un estudio de revisión el resultado de 100 embarazos en 84 mujeres tratadas con tacrolimus, concluyeron que el embarazo en receptoras de trasplante de órganos tratadas con tacrolimus, resultó en curso favorable y las complicaciones de la madre y neonato fueron similares a las descritas con el empleo de otro agentes inmunodepresores.

No se ha demostrado teratogenicidad con el empleo de inmunodepresión farmacológica con prednisona, azatioprina, ciclosporina y tacrolimus en la mujer embarazada, la evidencia epidemiológica en la mujer, indica que la frecuencia de anomalías congénitas en los hijos de madres receptoras de trasplantes de órganos, es semejante a la frecuencia observada en la población general (12,22-24).

De acuerdo a la Food and Drug Administration (FDA) (30), la actual categoría de fármacos inmunodepresores empleados durante el embarazo es:

Categoría A: estudios controlados, sin evidencias de riesgo.

Categoría B: sin evidencia de riesgos en humanos, para los corticosteroides.

Categoría C: el riesgo puede no ser la regla, para la ciclosporina, micofenolato, tacrolimus y rapamicina.

Categoría D: evidencias positivas de riesgo, para la azatioprina.

Categoría X: contraindicados en el embarazo.

3. TRASPLANTE DE ORGANOS EN GINECOLOGÍA.

3.1 TRASPLANTE DE OVARIO

El trasplante de ovario como técnica de cirugía experimental se describió por primera vez en 1863, en conejas, por Paul Bert estudiante favorito y sucesor de Claudio Bernard, en su tesis médica en la Facultad de Medicina de París, quien reportó brevemente en su tesis médica que los ovarios trasplantados dentro de la cavidad abdominal eran revascularizados (31), ellos percibían la importancia del trasplante de órganos para el estudio de la fisiología y sus posibles implicaciones terapéuticas. Posteriormente Robert Tuttle Morris de New York en 1895 reportó el primer implante alogénico de ovario en una mujer de 20 años de edad con diagnóstico de menopausia prematura el cual se realizó con el objetivo de revertir los síntomas de la menopausia. En el mismo reporte Morris describió otro caso de un autoimplante de ovario en una mujer de 26 años de edad, a la cual le habían realizado ovariectomía bilateral y en este último caso, el objetivo fué restaurar la fertilidad (32). En 1906 Alexis Carrel y Charles Guthrie en la Universidad de Chicago, U.S.A. (33) pioneros en trasplante de ovario con anastomosis vascular, efectuaron en gatas, el primer trasplante de ovario junto con su pedículo vascular. Se ha investigado desde entonces, diferentes modalidades como el autotrasplante, autoimplante, isotrasplante, isoimplante, alotrasplante, aloimplante, xenoimplante y xenotrasplante, en situación ortotópica o heterotópica y utilizando en algunos casos de alotrasplante y aloimplante de ovario inmunodepresión farmacológica (34-39). Las aplicaciones en investigación experimental del trasplante e implante de ovario han sido: investigación experimental de la función ovárica, restauración de la fertilidad, restauración en la

secreción de esteroides sexuales, sitio de producción de estrógenos y progesterona, aloinjerto y tolerancia inmunológica, inervación, criopreservación, xenoinjerto, osteoporosis, angiogénesis, etc.(38-42).

3.2 TRASPLANTE DE TROMPA DE FALOPIO.

El trasplante de trompa de Falopio en la mujer, para revertir la infertilidad por daño tubario irreparable se utilizó inicialmente por Ritala en 1946 (43) quien reportó cinco casos de aloimplante tubario no vascularizado con donadoras vivas no relacionadas (DVNR), en todas las receptoras se observó permeabilidad tubaria en la histerosalpingografía de control, en ningún caso se logró embarazo. Sillo-Seid en 1975 (44) describió una operación semejante de implante tubario en una mujer de 31 años, en la que la trompa de Falopio fue donada por una mujer de 35 años de edad, siendo la donadora no relacionada (DVNR). Cinco meses previos al implante se efectuó histerectomía total con salpingectomía bilateral por miomatosis uterina sintomática, las tubas se removieron del útero durante la operación, se lavaron con una solución que contenía heparina, antibióticos y albúmina humana, se congelaron a -196 gC en nitrógeno líquido. En la receptora después del trasplante se comprobó permeabilidad tubaria, Sillo-Seid no utilizó inmunodepresores en este caso, el autor reportó en el mismo comunicado dos casos más de aloimplante, y en ninguno logró el embarazo.

Posteriormente Cohen en 1976 (45) efectuó dos alotrasplantes tubarios vascularizados en la mujer utilizando técnica de cirugía vascular y sin el uso del microscopio quirúrgico, ambos donadores vivos no relacionado (DVNR) de 36 años, a los cuales se les indicó histerectomía por su ginecólogo debido a enfermedad uterina benigna. Se les realizó salpingooforectomía unilateral derecha, para trasplantar exclusivamente la salpinge la cual se extirpó con una cuña del cuerno uterino, el ovario fue desechado. En la receptora primero se realizó anastomosis venosa termino-lateral vena ovárica-vena ovárica con seda

6-0, surgete continuo, enseguida insertó el cuerno uterino donado en un sitio cornual equivalente del útero de la receptora, se utilizó polipropileno 2-0 en el plano muscular puntos separados y 4-0 en peritoneo con surgete continuo y finalizó con anastomosis arterial latero-lateral arteria uterina-arteria uterina con polipropileno 7-0, surgete continuo. En ambos casos no se utilizó inmunodepresión farmacológica y en los dos casos los injertos fueron rechazados inmunológicamente y no se logró el embarazo.

IZT.



3.3 TRASPLANTE DE UTERO

El trasplante de útero en cirugía experimental en la literatura médica internacional se encuentra referido desde el año de 1918 por Hesselberg, Kerwin y Loeb en su artículo intitulado auto y homotrasplante de útero en cobayos, referido por Scott (46), desde entonces el trasplante utero junto con salpinges y ovarios se ha efectuado en diversas especies de animales que incluyen cobayos, ratas, conejas, ovejas, perras y primates, para investigar la ciclicidad utero-ovarica, rechazo del aloinjerto, restauración de la fertilidad, etc. (46-50).

En 1964, Zhordania y Gotsiridze (47) efectuaron con éxito autoimplante en bloque de utero, salpinges y ovarios, en conejas, perras y ovejas, usaron omentopexia para revascularización del implante, lograron el embarazo en algunos casos.

En 1964, Hamermik, Eraslan y Hardy (48) efectuaron el primer autotrasplante de utero, salpinges y ovarios en bloque, con anastomosis vasculares en perras, logrando el embarazo en dos casos.

En 1969 Yonemoto y su equipo (49) efectuaron el primer alotrasplante en bloque de útero, salpinges y ovarios, en perras, con anastomosis vascular, efectuaron 14 alotrasplantes en bloque, con 6 muertes en el posoperatorio inmediato y 8 sobrevivieron, los receptores recibieron azatioprina de 3 a 5 mg/kg/día y acetato de cortisona, el aloinjerto fue viable en 5 casos. No intentó el embarazo.

En el año del 2002, Fageeh y su equipo (50) publican el primer trasplante de útero en la mujer, donde la receptora de 26 años, quien 6 años antes se le había efectuado

histerectomía total abdominal por hemorragia posparto y la donadora de 46 años de edad con quistes multilobulados de ovarios se le efectuó histerectomía total abdominal modificada para preservar integridad vascular. La inmunodepresión empleada fue ciclosporina , azatioprina y prednisona, el aloinjerto uterino se mantuvo viable, pero a los 99 días presentó trombosis de vasos uterinos por lo que se efectuó histerectomía, el estudio histopatológico mostró trombosis de arteria y vena uterina con infarto uterino , viabilidad de ambas salpinges y ausencia de rechazo inmunológico.

3.4 TRASPLANTE DE OVARIO Y TROMPA DE FALOPIO CON TECNICA DE MICROCIURUGÍA VASCULAR.

El advenimiento de la cirugía microvascular experimental en 1960 por Jacobson y Suárez (51) además de los trabajos de Chase, Fisher, Smith, entre otros (52-54) establecieron las bases para el desarrollo de la microcirugía vascular experimental y posteriormente clínica.

Los primeros trabajos experimentales de cirugía ginecológica microvascular fueron realizados por Winston y McClure en 1974 (55) quienes efectuaron por primera vez autotrasplante de trompa de Falopio en conejas y por simplificar la técnica quirúrgica incluyeron al ovario, con el objetivo de restaurar la fertilidad. Otros autores como Watrelot, Scott, Green, Denjean, Al Chalabi, continuaron en este campo experimental (56-60).

El primer alotrasplante de trompa de Falopio en seres humanos con técnica quirúrgica microvascular, con el objetivo de revertir la infertilidad, lo efectuaron Wood y su equipo en el año de 1978 (61), en una paciente con el antecedente de salpingectomía bilateral por embarazos ectópicos previos. La donadora fue su hermana (donador vivo relacionado DVR), con compatibilidad de acuerdo al grupo ABO, tipificación de acuerdo al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) llamado también HLA (human leukocyte antigen) y con prueba cruzada de linfocitotoxicidad negativa. La donadora que además de donar una salpinge deseaba salpingoclasia por paridad satisfecha, se le extipó salpinge junto con una cuña de cuerno uterino más el ovario derecho, para trasplantar en la receptora exclusivamente la salpinge junto con la cuña de cuerno uterino del lado derecho y desechando el ovario. La técnica quirúrgica consistió en anastomosis vascular termino-terminal vena ovárica-vena epigástrica inferior y arteria ovárica-arteria epigástrica inferior,

usando puntos separados con nilón 10-0. 10 a 15 minutos posteriores a la revascularización del injerto observaron trombosis en la anastomosis venosa, por lo que efectuaron reanastomosis de la vena ovárica a vena safena, usando puntos separados de nilón 10-0. Enseguida el segmento uterino del injerto fué suturado al útero receptor, usando catgut crómico del número 1, puntos separados. La receptora recibió prednisolona y azatioprina durante seis meses, como inmunodepresores farmacológicos, no se logró el embarazo, ni la viabilidad del aloinjerto. Otros autores que realizaron trasplante tubario en la mujer, con técnica de microcirugía son: Barbot y Parent (62) quienes reportaron dos casos en el año de 1979, Racinet y Watrelot (63) reportaron un caso en el año de 1980 y Gonzalez-Merlo y su equipo (64) el 3 de septiembre de 1983 realizaron un trasplante tubario con técnica de microcirugía en una mujer de 30 años de edad con el antecedente de salpingooforectomía izquierda por un piosalpinx 8 años previos, plastia tubaria derecha y obstrucción posoperatoria además de endometriosis tratada con danazol durante 6 meses. La donación de la salpíngex fue de Donador Vivo No Relacionado (DVNR) con tipificación ABO, HLA y pruebas de linfocitotoxicidad negativas, a la donadora se le extirpó salpíngex derecha junto con el ovario más un cono del cuerno uterino, para trasplantar exclusivamente la trompa y desechar el ovario, la anastomosis microvascular fueron termino-terminal arteria uterina-arteria uterina y vena ovárica -vena ovárica, la salpíngex junto con el cono del cuerno uterino se implantó en el cuerno uterino receptor. La inmunosupresión consistió en la administración de corticoides y azatioprina durante un año (hasta el 10 de septiembre de 1984), no menciona dosis empleada, sin observar ningún signo de intolerancia, no lograron el embarazo .

El trasplante tubario en la mujer con el objetivo de restaurar la fertilidad ha sido intentado en 15 casos hasta el momento, sin haber logrado el embarazo en ninguno de ellos.

Sherman J. Silver (65) en 1984 informó de un trasplante isogénico de trompa de Falopio y ovario en gemelas idénticas, con técnica de microcirugía, la receptora con esterilidad secundaria a enfermedad pélvica inflamatoria severa que destruyó sus ovarios y salpinges, la donadora su hermana gemela, con salpingoclasia posterior a tres hijos, divorciada y con nuevas nupcias deseaba un nuevo embarazo. En la donadora primero se realizó implante tubo-cornual del lado izquierdo, y la trompa y ovario derecho fueron removidos para el trasplantarlos en la receptora. En la receptora debido a proceso pélvico adherencial, no había adecuados vasos receptores por lo que la anastomosis arterial se realizó de arteria ovárica del injerto a una arteria intestinal ileal y enseguida anastomosis vena ovárica del injerto con una vena de pelvis, completando el trasplante con implante tubo-cornual del lado derecho, no logro el embarazo.

Von Theobald y su equipo en 1987 (66) informaron del primer autotrasplante de ovario heterotópico exitoso, con técnica de microcirugía vascular, en una mujer de 18 años de edad con enfermedad de Hodgkin subdiafragmática que tenía que ser tratada con quimioterapia y radioterapia; el ovario derecho fue trasplantado a la cara interna del brazo derecho, subcutáneo, con anastomosis vascular término-terminal de vasos ováricos a vasos del paquete vascular húmeral, además transposición lateral intraperitoneal del ovario izquierdo, dos años después el ovario trasplantado heterotópicamente continuaba con función endocrina y de maduración folicular (67).

3.5 TRASPLANTE TUBO-OVARICO COMO "UNIDAD ANATOMO-FUNCIONAL"

La estrecha relación anatómica y funcional entre la trompa de Falopio y el ovario se observa en el momento de la ovulación cuando la fimbria se aproxima al sitio de la ovulación, sobre la superficie del ovario, debido a contracciones integradas del oviducto, fimbria y ovario, así como de los ligamentos accesorios de la trompa de Falopio y del ovario (68,69), conservar la integridad anatómica y vascular a través del mesosalpinx y mesovario es importante para su óptima función, respetando la compleja y delicada microcirculación fimbrioovárica, conservando la total integridad en la circulación arterial y venosa de la trompa de Falopio y del ovario a lo largo del ligamento infundibulopélvico, arteria, vena ovárica y a través de los vasos uterinos, arteria y vena tubaria interna, tubaria media y ovárica interna, así como de las cinco diferentes variantes anatómicas descritas en la circulación tubo-ovárica (70).

Se llamó al injerto tubo-ovárico en la coneja "unidad anatómico-funcional" por que se trasplantó el ovario con su pedículo vascular de vena y arteria junto con la trompa de Falopio hasta su porción ístmica. En la receptora, se efectuó triple anastomosis término-terminal, se inició el trasplante con anastomosis tubaria ístmica-ístmica, se continuó con anastomosis venosa y se finalizó con la anastomosis arterial. Se restableció de esta manera en la coneja receptora la integridad tubaria y se mantuvo íntegra la relación fimbria-ovario, no interfiriendo con la captura ovular por la fimbria tubaria durante la ovulación. Transpolado a la mujer, el trasplante tubo-ovárico como "unidad anatómico-funcional" sería propiamente lo mismo, ya que el trasplante que proponemos sería con la

misma triple anastomosis, una anastomosis tubaria y dos anastomosis vasculares. Esto sería: primero anastomosis tubaria ístmica-ístmica, con la alternativa de poder realizar anastomosis tubaria ístmica-intramural, segundo anastomosis venosa término-terminal vena ovárica-vena ovárica y tercero anastomosis arterial término-terminal arteria ovárica-arteria ovárica. Una cuarta anastomosis en la mujer sería, anastomosis término-terminal de ligamentos uteroováricos. Además la anastomosis vasculares tendrían otras alternativas a emplear, según la variabilidad anatómica vascular tubo-ovárica y disponibilidad tanto en el donador como en el receptor.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En un análisis de 392 publicaciones realizadas en 89 países de los cinco continentes, se encontró, que la incidencia media de infertilidad entre las parejas en edad reproductiva era de 16.7%, lo cual les llevó a considerar que de acuerdo a la población mundial en edad reproductiva en el mismo período, que en 1991 existían en todo el mundo aproximadamente 90 millones de parejas incapaces de llevar a cabo su propósito de tener o aumentar su familia (71). Por otro lado Lunenfeld e Inslé estudiando los diagnósticos realizados en 6,540 parejas infértiles por diferentes autores de los cinco continentes, en un período mínimo de 4 años encontraron en la mayoría de los estudios, que la incidencia del factor tubario como causa de infertilidad fue de un rango del 11.0 al 76.7 % y la incidencia del factor endocrino ovárico varió del 10.9 al 49.1 % (71). En Estados Unidos de Norteamérica aproximadamente uno de cada siete matrimonios, esto es el 15% de las parejas presentó infertilidad (72). En México el 15% de las parejas, presentan infertilidad (73).

El 25 de julio de 1978, Steptoe y Edwards demostraron que era posible mediante la técnica de fertilización "in vitro" y transferencia de embriones a la cavidad uterina (FIV-TE), resolver una de las causas de infertilidad que hasta esa fecha se había considerado como incurable "la patología tubaria", debido a la ausencia quirúrgica de las trompas de Falopio o por daño tubario irreversible (74). Es sorprendente el poco éxito que tiene la FIV-TE convencional que se continúa realizando, que es una técnica de reproducción asistida con una tasa global de éxito en Estados Unidos de Norteamérica de 22.4% de nacimientos por ciclo iniciado, con un promedio de 4 embriones transferidos en cada intento, según el reporte en Fertility and Sterility del año de 1999 (75). La fertilización "in vitro" continúa

siendo un procedimiento excesivamente caro y por lo mismo limitado a un mínimo de la población infértil, además de ser una técnica de reproducción asistida invasiva, prolongada, con gran proporción de ciclos cancelados, con una baja tasa de implantación y de embarazo por cada intento, con riesgos para la madre y recién nacido(s) (R.N.). El embarazo múltiple es una complicación inherente al procedimiento ya que a mayor número de embriones transferidos mayor es el riesgo que se presente, otras complicaciones son; el síndrome de hiperestimulación ovárica severo, incremento en el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer como consecuencia directa o indirecta de la estimulación ovárica a través de las punciones ováricas múltiples o de la exposición a elevados niveles estrogénicos. Los cánceres más frecuentemente implicados son los epiteliales de ovario y los de mama, el aborto, la amenaza de aborto, embarazo ectópico, preeclampsia-eclampsia, parto pretérmino, amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, bajo peso al nacer, anomalías cromosómicas, malformaciones congénitas, mortinatos (óbito fetal), etc. (76-82).

Se ha propuesto como alternativa terapéutica para la mujer con infertilidad por daño tubario bilateral irreversible, ausencia quirúrgica de ovarios y/o salpinges al FIV-TE convencional (75). En el Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social no se ha tenido éxito con este procedimiento.

5. JUSTIFICACION.

En nuestro medio aproximadamente una de cada siete parejas, lo que equivale al 15% de las parejas, presentan infertilidad (73), y esta cifra tiende a incrementarse debido a presiones sociales, la tendencia a posponer el embarazo por período prolongado, el empleo indiscriminado de técnicas anticonceptivas, el aumento en la incidencia de enfermedades de transmisión sexual, etc. Esto ha motivado que durante los últimos 10 años se haya incrementado el interés y la preocupación por los problemas de infertilidad y un mayor número de parejas están acudiendo a los servicios médicos para resolver este problema. Es también un hecho el aumento en el número de médicos y personal paramédico que se interesa en el estudio de la infertilidad.

Los estudios epidemiológicos de la infertilidad realizados en el Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" demostraron que el factor tubo-peritoneal alterado fue el más frecuente, se encontró en el 22.3 % de los casos, seguido por el factor endocrino-ovárico con el 17.6 %, es decir que en el 39.9% de los casos de infertilidad el factor causal fue tubo-ovárico (82).

El trasplante tubo-ovárico como "unidad anatómico-funcional" podría tener aplicación clínica en mujeres con infertilidad por daño tubario bilateral irreparable, en mujeres con ausencia quirúrgica de ovarios y/o salpinges, ó cuando el FIV-TE convencional en estos casos, no ha tenido éxito ó como alternativa terapéutica de este, pudiendo ser el donador al igual que en trasplante de órganos vitales, donador vivo relacionado (DVR), donador vivo no relacionado (DVNR) ó donador cadavérico (DC).

Se ha recurrido al uso de modelos experimentales en animales y humanos de trasplante de ovario y/o trompa de Falopio con el objetivo de restaurar la fertilidad, pero no se conoce modelo experimental de trasplante vascularizado tubo-ovárico como "unidad anatómico-funcional" con fines de lograr el embarazo, que nos permita establecer la técnica quirúrgica experimental ideal, investigar el comportamiento del injerto tubo-ovárico y su expresión clínica e histopatológica.

En la revisión de informes publicados no se identificaron comunicados de alotrasplante tubo-ovarico en la mujer.

La experiencia mundial con otros órganos, permite suponer un procedimiento similar en el trasplante tubo-ovárico, inicialmente como modelo experimental formal en animales y posteriormente en seres humanos.

6. HIPOTESIS

El autotrasplante tubo-ovárico ortotópico como "unidad anatómico-funcional" en conejas tubo-ovariectomizadas, permite el restablecimiento de la función endocrina y reproductiva.

7. OBJETIVO.

1. Establecer un modelo experimental en conejas tubo-ovariectomizadas de autotrasplante vascularizado tubo-ovárico ortotópico como "unidad anatómico-funcional" para restablecer la función endocrina y reproductiva.

8. MATERIAL, CONEJAS Y METODOS.

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, abierto, contrastado con distribución al azar. Se utilizaron 20 conejas Nueva Zelanda Blancas (NZB), no consanguíneas, con edades entre 6 y 11 meses, vírgenes, peso entre 3000 y 4000 gr y 4 machos NZB de fertilidad comprobada, procedentes del Bioterio de la Subjefatura de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se estudió la sobrevida de la función del autoinjerto tubo-ovárico, medido a través de determinaciones séricas de estradiol (E2), progesterona (P4), el restablecimiento de la función reproductiva medido a través del embarazo y parto, la permeabilidad de las anastomosis tubarias y vasculares, inmediata y tardía, tiempo de isquemia caliente, tiempo de isquemia fría, el grado de adherencias tubo-ováricas, mortalidad y morbilidad de la coneja por complicaciones perioperatorias o efecto idiosincrático a tóxico de la intervención farmacológica así como estudio histopatológico de trompa de Falopio, ovario y útero, El registro de estradiol y progesterona séricos fue en el preoperatorio (basal), en el posoperatorio a la 2ª, 6ª y 10ª semanas. Los niveles de progesterona sérica se utilizaron para el diagnóstico de ovulación y monitorización del embarazo, la medición fue por quimioluminiscencia, la muestra fue tomada de la arteria marginal de la oreja. El estradiol para evaluar la función ovárica, la medición fue por quimioluminiscencia. Todas las muestras fueron tomadas a las 9.00 a.m.

El tiempo de isquemia caliente fue el tiempo que transcurrió desde el pinzamiento

de la arteria ovárica hasta el inicio de la perfusión a través de la arteria ovárica con solución de preservación y mantenimiento a 4 grados centígrados del injerto tubo-ovárico. El tiempo de isquemia fría fue el tiempo que transcurrió desde el inicio de perfundir el injerto a través de la arteria ovárica y mantenerlo a 4 grados centígrados, hasta la restauración de la circulación con las anastomosis vasculares terminadas. El tiempo quirúrgico de las anastomosis tubaria, venosa y arterial fue el tiempo que transcurrió desde el inicio de la anastomosis con la colocación del primer punto de sutura hasta la terminación de la anastomosis con la colocación del último punto de sutura. El tiempo quirúrgico del trasplante fue el tiempo total de la cirugía, iniciada con la incisión de piel y termino con el último punto de sutura de la misma. El diámetro externo de vasos ováricos y de istmo tubario fue la medición individual de vena, arteria e istmo tubario en milímetros.

La evaluación inmediata en la permeabilidad de la anastomosis tubaria

istmica-istmica se realizó colocando como férula un tubo de silastic en la luz de cada extremo a anastomosar, el cual se retiró previo al último punto de sutura.

Durante el trasplante la evaluación de la permeabilidad en la anastomosis arterial inmediata fue observando directamente el sitio de anastomosis bajo el microscopio, aunque no fue el más confiable, fue el método diagnóstico más simple y menos traumático para valorar la permeabilidad vascular. La primera evidencia de permeabilidad estuvo dada por la pulsación distal al sitio de anastomosis, si no había pulsación distal, la luz del vaso estaba constreñida u ocluida. El rápido llenado del vaso a través de la anastomosis al soltar la pinza vascular y observar el llenado arterial inmediato fue el signo de permeabilidad. Otro signo de permeabilidad fue la evidencia de pulsación expansiva, distal al sitio de anastomosis, ésta se caracterizó por aumento y disminución intermitente en el

diámetro del vaso con el flujo pulsátil. La presencia de movimiento pulsátil en las ramas arteriales también fueron evidencia de permeabilidad. Para establecer que la arteria en realidad sí pulsaba se usó la prueba del llenado intermitente que se efectuó colocando unas pinzas cerradas bajo la arteria, distal al sitio de anastomosis, se levantó lentamente hasta que quedó casi ocluida la arteria, si a este nivel se apreció un llenado intermitente con cada pulsación, se comprobó la permeabilidad. La forma más confiable en que se confirmó la permeabilidad de la anastomosis fue con la prueba de presión radical, también conocida como la prueba de doble oclusión o método de ordeño; se ocluyó la arteria con pinzas de relojero en un punto de 2 a 3 mm distal al sitio de la anastomosis, una segunda pinza al lado de la primera fue colocada, en la dirección del flujo sanguíneo, se deslizó esta última pinza varios milímetros distalmente vaciando así un pequeño segmento de la arteria, soltando la primera pinza y se observó el llenado del segmento vaciado previamente, si la anastomosis estuvo totalmente ocluida, no se observó llenado, si el llenado fue lento indicó una oclusión parcial. La evaluación de la permeabilidad venosa se efectuó al retirar la pinza vascular y observar el llenado uniforme de la vena, fue un signo de permeabilidad. Para confirmar la permeabilidad, se colocó una pinza cerrada bajo la vena y se levantó hasta casi ocluir su luz, se movió la pinza proximalmente, si la columna de sangre llenó la vena regularmente la anastomosis fue permeable. En caso necesario, se usó la prueba del ordeño para confirmar la permeabilidad venosa.

Las conejas se aparearon 28 días posterior al trasplante, cada coneja trasplantada fue colocada con un macho de fertilidad comprobada y se observó si ocurrió o no apareamiento, lo anterior durante dos días consecutivos, para asegurar el embarazo. Las conejas que resultaron gestantes, se vigilaron durante el embarazo y al nacer se

determinaron las características macroscópicas de las crías en busca de anomalías congénitas.

La exploración quirúrgica del trasplante tubo-ovárico y sacrificio de la coneja se efectuó a la 10ª. semana postrasplante, se describieron las características macroscópicas del injerto tubo-ovárico y bajo el microscopio quirúrgico, se buscó intencionalmente adherencias tubo-ováricas, se empleó la siguiente clasificación: grado 0 ausencia de adherencias, grado + las adherencias cubrían menos del 25 por ciento de la superficie tubo-ovárica; grado ++ las adherencias cubrían hasta el 50 por ciento de la superficie tubo-ovárica y grado +++ cuando las adherencias cubrían más del 50 por ciento de la superficie tubo-ovárica. Se evaluó la permeabilidad de las anastomosis vasculares y tubaria. Se extrajo útero, salpínge y ovario para estudio histopatológico que se fijaron inmediatamente en formaldehído al 10 por ciento por 24 horas y se realizaron secciones en parafina con cortes de 5 micrómetros y teñidos con hematoxilina y eosina para estudio histológico con el microscopio de luz para observar los diferentes estadios del desarrollo folicular: maduración folicular, y regresión de los cuerpos lúteos, así como características del epitelio tubario, en útero se observó la respuesta endometrial al efecto estrogénico y progestacional, finalmente se sacrificó la coneja administrando bolo i.v. de pentobarbital.

8.1 Grupos de Estudio:

20 conejas Nueva Zelanda Blancas (NZB) no consanguíneas y 4 machos fértiles NZB, se mantuvieron durante las diez semanas del estudio en condiciones de bioseguridad, con luz oscuridad y alimentación ad libitum, que se dividieron en 2 grupos: Grupo I control y II grupo experimental.

I. Grupo Control (n=10). Se efectuó salpingooforectomía unilateral.

II. Grupo Experimental (n=10). Se efectuó salpingooforectomía bilateral más autotrasplante tubo-ovárico derecho ortotópico.

Los criterios de selección de la muestra fueron, criterios de inclusión conejas Nueva Zelanda Blancas, no consanguíneas, hembras vírgenes y conejos machos con fertilidad comprobada Nueva Zelanda Blancas, con edad entre 6 y 11 meses, con peso entre 3000 y 4000 gramos. Los criterios de no inclusión fueron hembras con embarazo previo, menores de 6 meses de edad, con enfermedad actual. Los criterios de exclusión fueron la mortalidad perioperatoria y morbilidad infecciosa posoperatoria.

8.2 Descripción de la técnica quirúrgica.

8.2.1 Salpingooforectomía unilateral izquierda, en el grupo control, bajo anestesia general con droperidol 2.5 mg/kg i.v. y pentobarbital 14 mg/kg i.v. diluido en 5 cc con solución fisiológica, administrado lentamente y dosis-respuesta, se efectuó tricotomía abdominal, limpieza del área quirúrgica con isodine, previamente se sujetaron las cuatro extremidades a una tabla operatoria. Se colocaron campos estériles con técnica aséptica y aplicación de steri-drape loban 2 (3M de México). Para el procedimiento quirúrgico se utilizó el microscopio Carl Zeiss OPMI 1. Se efectuó la apertura de la cavidad abdominal mediante una incisión media longitudinal suprapúbica de aproximadamente 6 cm., se colocó el separador automático abdominal y empaquetamiento de asas intestinales con gasas húmedas en solución salina isotónica tibia, para que quedaran expuestos los cuernos uterinos y anexos, se revisaron los mismos; se usó electrocoagulador bipolar de Malis, para electrocoagular la arteria y vena uterotubaria a nivel de la unión del cuerno uterino y trompa de Falopio del lado izquierdo, con nilón 8-0 se ligó la salpinge en región ístmica, lo mas cercano al útero, proximal, distalmente y se seccionó entre ambas ligaduras, se corroboró hemostasia y se continuó con disección de arteria y vena ovárica izquierdas, proximal a la aorta para evitar dañar ramas tubarias, se ligó con nilón 8-0 (BV130-4) la arteria y vena ovárica, individualmente, proximal a la aorta, se efectuó aislamiento de trompa y ovario de sus conexiones peritoneales con electrocoagulación, extrayendo pieza quirúrgica que se colocó en formaldehído al 10 % para estudio histopatológico.

8.2.2 Autotrasplante tubo-ovarico. Igual preparación de la coneja y de la región abdominal, para el procedimiento quirúrgico se utilizaron dos equipos quirúrgicos cada uno con microscopio Carl Zeiss OPMI 1, el primero con la coneja a trasplantar y el segundo para realizar "cirugía de banco" y perfusión del injerto tubo-ovárico.

8.2.3 Preparación del área receptora. Se inició el autotrasplante efectuando salpingooforectomía derecha, se expuso ambos cuernos uterinos y anexos, se revisaron los mismos; con el empleo del electrocoagulador bipolar de Malis, se electrocoaguló la arteria y vena uterotubaria a nivel del istmo receptor y distal de la unión del cuerno uterino e istmo tubario receptor del lado derecho, enseguida se colocó exclusivamente una sola ligadura distal en el istmo receptor con nilón 8-0 y se seccionó el mismo así como la arteria uterotubaria electrocoagulada previamente, se electrocoaguraron los vasos peritubarios sangrantes del istmo receptor que no fue ligado, solamente se colocó un punto angular izquierdo con referencia larga con nilón 8-0 para fácil identificación posterior, se corroboró hemostasia y se continuó con disección de arteria y vena ovárica izquierdas (vasos receptores), proximal a la aorta para evitar dañar ramas tubarias, se ligó proximal y distalmente con nilón 8-0 (BV130-4) la arteria y vena ovárica, individualmente, lo más proximal a la aorta, se seccionó entre ambas ligaduras, para continuar con aislamiento de trompa y ovario de sus conexiones peritoneales con electrocoagulación y corte de vasos y tejido peritoneal, extrayendo pieza quirúrgica que fue colocada en formaldehído al 10 % para estudio histopatológico.

8.2.4 Obtención del injerto tubo-ovárico. Se continuó con toma del injerto tubo ovárico del lado izquierdo, se inició con disección y electrocoagulación de arteria y vena uterotubaria a nivel del istmo tubario del lado izquierdo y cerca de la unión del cuerno uterino e istmo tubario, enseguida se aplicó exclusivamente una sola ligadura proximal en el istmo con nilón 8-0 y se escindió el mismo junto con la arteria y vena uterotubaria electrocoagulada previamente, se electrocoagularon y/o ligaron, vasos peritubarios sangrantes del injerto tubo-ovárico en su región ístmica que no fue ligada, se corroboró hemostasia y se continuó con disección individual de arteria y vena ovárica proximal a la aorta para evitar dañar ramas tubarias, enseguida en arteria y vena ovárica se colocaron ligaduras de manera independiente y proximales a la aorta, se continuo con arteriotomía lo mas cercano a la ligadura del vaso y se colocó un cateter intraarterial de silastic de .6 mm diámetro, el cual fue fijado con una lasada con nilón 8-0, se prosiguió con sección de arteria y vena ovárica lo más proximal a cada ligadura previamente colocada, se continuó con aislamiento del injerto tubo-ovárico de sus conexiones peritoneales con electrocoagulación y corte de vasos y tejido peritoneal, extrayendo injerto tubo-ovárico.

8.2.5 Isquemia caliente. El tiempo de isquemia caliente se registró desde la ligadura de la arteria ovárica, colocación del ceteter y sección de la misma hasta el inicio de la perfusión a través del cateter durante la "cirugía de banco".

8.2.6 Isquemia fría. El tiempo de isquemia fría se registró desde el inicio de la perfusión con solución de perfusión a 4 grados centígrados, que fue preparada y conteniendo en 250 cc de solución Hartman, 20 mEq. de KCL, 2500 UI de heparina, 5 cc de Xylocaina al 1 por

ciento y 250 UI de hCG, hasta la restauración de la circulación sanguínea con las anastomosis vasculares terminadas.

8.2.7 Cirugía de banco y perfusion del injerto tubo-ovárico. Se colocó el injerto en una gasa húmeda y se llevó a un recipiente que contenía hielo frape de una bolsa de solución fisiológica y solución de perfusión a 4 grados centígrados, se pasó el injerto al segundo equipo quirúrgico, iniciando perfusión y "cirugía de banco", se perfundió de manera gentil y lentamente a través del cateter intraarterial colocado en arteria ovárica hasta que el injerto tubo-ovárico se encontró exangüe, por la vena drenó solución clara y los vasos fueron transparentes, se cortó el tejido periadventicial excedente de la luz venosa así como exeresis del tejido graso peritoneal excedente ligando con nilón 8-0 los vasos incididos, respetando siempre la integridad de la circulación ovárica y tubaria, enseguida se refirió la vena con un punto con referencia larga con nilón 8-0 en el angulo izquierdo de su luz y el istmo tubario también con un punto con referencia larga con nilón 8-0 igualmente en el angulo izquierdo de su luz para fácil y rápida identificación posterior hasta su aplicación, terminando así "cirugía de banco"

8.2.8 Anastomosis tubaria. Enseguida el injerto tubo-ovárico junto con el cateter intraarterial colocado previamente en arteria ovárica, se llevó al lugar receptor para ser colocado ortotópicamente del lado derecho, una vez presentado el injerto tubo-ovárico en el área receptora, se colocó una férula de silastic intraluminal a través de ambos extremos de salpinges a anastomosar, enseguida se efectuó anastomosis tubaria ístmica-ístmica en un plano sin interesar luz tubaria o endosalpinx, seis a ocho puntos separados con nilón 10-0 (BV100-4) fueron necesarios para cada anastomosis, se retiró la férula de silastic

previamente a la colocación del último punto de sutura, acto seguido colocamos puntos aislados de sutura con nilón 8-0, para afrontar y fijar tejido graso-peritoneal del injerto,

8.2.9 Anastomosis venosa. En el injerto tubo-ovárico se identificó la luz venosa con el punto de referencia angular izquierdo, la vena del injerto no fue pinzada, exclusivamente se colocó una pinza vascular en vena receptora, distal a la ligadura que previamente se había colocado al trabajar el area receptora, se continuó retirando la ligadura, se lavó la luz de la vena receptora con solución fisiológica tibia, se cortó tejido periadventicial excedente y se inició la anastomosis venosa término-terminal , primero se colocaron puntos angulares a 180 grados dejando referencias largas de cada uno, las cuales se traccionaron en sentido contrario a las manecillas del reloj, para hacer anterior la cara posterior, tres a cuatro puntos separados fueron colocados, enseguida se rotó el vaso a través de las referencias angulares, para volverlo anterior y completar la anastomosis, durante la anastomosis se realizó perfusión intermitente hipotérmica del injerto con misma solución a 4 grados centígrados a través del cateter intraarterial colocado previamente en la arteria ovárica, de esta manera se mantuvo el injerto en hipotermia durante el tiempo de la anastomosis venosa y además se facilitó la colocación de los puntos de sutura, ya que esta maniobra permitió que las paredes venosas se separaran y se distendiera su luz durante la colocación de los puntos de sutura en la anastomosis, ocho a diez puntos separados con nilón 11-0 (BV50-3) fueron necesarios para cada anastomosis venosa.

8.2.10 Anastomosis arterial. Enseguida se retiró el cateter intraarterial del injerto y la arteria no fue pinzada, solamente se colocó una sola pinza vascular en arteria ovárica receptora y se retiró ligadura que previamente se había colocado al preparar el área

receptora , se irrigó este segmento arterial usando solución fisiológica tibia, se cortó tejido periadventicial excedente y se efectuó anastomosis arterial término-terminal con nilón 11-0 puntos separados, de la misma manera que en la anastomosis venosa, ocho a diez puntos fueron necesarios para cada anastomosis arterial, al terminar anastomosis se retiró pinza vascular, se observó el llenado y flujo sanguíneo del injerto, casi de inmediato se retiró pinza vascular de vena ovárica receptora. Se efectuó presión leve y momentánea con gasa húmeda sobre la línea de sutura arterial y venosa, para seguidamente corroborar hemostasia de la anastomosis vascular y tubaria, así como permeabilidad vascular inmediata de las anastomosis. Se corroboró hemostasia y se retiró separador abdominal y compresas, se procedió de inmediato a colocar solución salina tibia 5 c.c. para remplazar la pérdida de líquido peritoneal. Se cerró la pared abdominal, peritoneo parietal, aponeurosis y músculo en un plano con nilón 3-0 surgete continuo, piel con surgete continuo usando también nylon 3-0 (PC-5), terminado acto quirúrgico.

Durante todo el transoperatorio se mantuvo cateterizada la vena periférica en oreja para la administración de medicamentos, soluciones electrolíticas y en el posoperatorio se administró antibioticoterapia profiláctica a base de penicilina procainica 100 mil UI/kg/día i.m. durante 3 días. así como analgésico dipirona 50 mg/kg/día i.m. durante 3 días.

9. Análisis estadístico:

El análisis estadístico de las variables cuantitativas: (niveles de estradiol, progesterona, número de conejas embarazadas y número de crías) se realizó mediante la descripción de los datos con media y desviación estándar, además la comparación de los niveles de estradiol, progesterona y el número de crías en los diferentes tiempos se ocupó una prueba t de Student para medias con datos no pareados con un nivel de significancia de 0.05. La variable número de conejas embarazadas se analizó mediante una tabla de contingencia y un índice de correlación Phi.

Las demás variables cualitativas fueron analizadas mediante porcentajes, tablas de contingencia y para la variable grado de adherencia se ocupó un índice de correlación Gamma. El paquete estadístico ocupado fue SPSS versión 11. El tamaño de la muestra para cada grupo fue de 10 donde se contemplaron los casos de morbilidad y mortalidad.

10. CONSIDERACIONES ETICAS.

Los animales fueron tratados de manera humanitaria, operados bajo anestesia general, con técnica quirúrgica estéril, así como la administración de antibióticos y analgésicos durante el posoperatorio, para evitar cualquier sufrimiento durante o después del procedimiento quirúrgico.

11. RESULTADOS.

En las conejas del grupo Control (n=10), en las cuales se realizó salpingooforectomía unilateral, hubo dos muertes, la primera al tercer día del postoperatorio por eventración de asas intestinales con necrosis de las mismas y la segunda muerte al final del transoperatorio debido a dosis excesiva de pentobarbital intravenoso, con paro cardiorespiratorio. Otra coneja presentó dehiscencia parcial de herida quirúrgica a las 48 horas del posoperatorio, la cual se reparó y evoluciono favorablemente. Las siete conejas restantes cursaron el postoperatorio sin complicaciones aparentes, el tiempo quirúrgico fue de 58 minutos \pm 5 minutos.

En las conejas del grupo Experimental (n=10), en las cuales se realizó autotrasplante ortotópico tuboovárico, hubo una muerte la cual ocurrió durante el transoperatorio debido a dosis excesiva de pentobarbital intravenoso y en la necropsia se encontro viable el injerto tubo-ovárico con vasos ováricos permeables. otra coneja presentó dehiscencia de herida quirúrgica a las 48 horas del posoperatorio, la cual se reparó, su evolución fue favorable, las ocho conejas restantes cursaron el posoperatorio sin complicaciones aparentes, el tiempo quirúrgico fue de 140 minutos \pm 10 minutos (Tabla 1)

Tabla 1. EVALUACIÓN DE LA CIRUGÍA

Grupo	Número de Conejas	Defunciones	Tiempo Quirúrgico
I Control	10	2	58min.± 5 min.
II Experimental	10	1	140min±10min.

Se efectuaron un total de diez anastomosis tubarias ístmica-ístmica con una permeabilidad inmediata del 100% y la permeabilidad tubaria tardía fue del 64%. El diámetro externo del istmo fue de 1 mm. +- .1 mm.

Se efectuaron un total de 20 anastomosis vasculares, en un caso los dos vasos anastomosados presentaron trombosis posterior al retirar las pinzas vasculares con una permeabilidad vascular inmediata del 90%, se presentaron cuatro vasos con trombosis tardías, en dos casos, dando una permeabilidad vascular tardía del 80%. El diámetro externo de la arteria fue de .6 ± .1 mm, el diámetro externo de la vena ovárica fue de .75 ± .15 mm. El tiempo quirúrgico para la anastomosis venosa fue de 15 ±3 minutos y para la anastomosis arterial de 13 ± 2 minutos.

El tiempo de isquemia caliente fue de 120± 15 segundos, el tiempo de isquemia fría fue de

65± 10 minutos. El tiempo quirúrgico total de piel a piel fue de 140± 10 minutos. (Tabla 2 y 3)

Tabla 2. EVALUACIÓN DE PERMEABILIDAD TUBARIA Y VASCULAR

Grupo	Permeabilidad Anastomosis Tubaria		Permeabilidad Anastomosis Vascular	
	Inmediata	Tardia	Inmediata	Tardia
I Control(n=8)	--	--	--	--
II Experimental (n=10)	100%	64%	90%	80%

TABLA 3. TIEMPOS DE ISQUEMIA Y ANASTOMOSIS VASCULARES

Grupo	Tiempo de Isquemia caliente	Tiempo de Isquemia Fría	Tiempo de Anastomosis Vena	Tiempo de Anastomosis Arteria
I Control (n= 8)	--	--	--	--
II Experimental (n= 10)	120seg. ±15seg.	65 min. ±10 min.	15 ± 3 min.	13 ± 2 min.

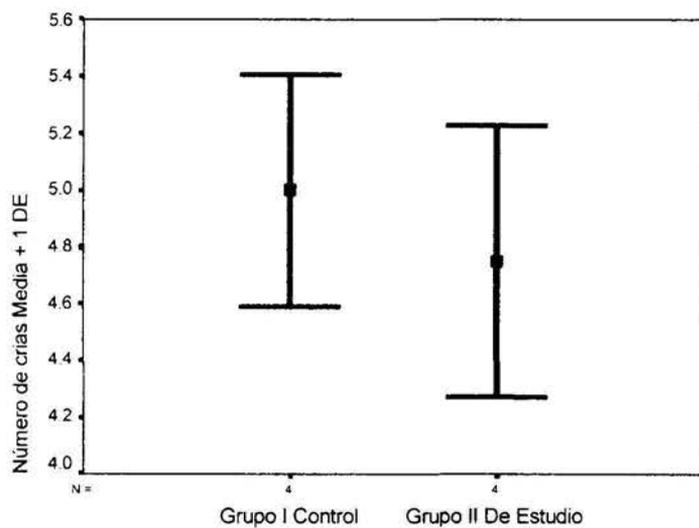
A los 28 días del posoperatorio, cada coneja se colocó con un macho de fertilidad comprobada, por dos días consecutivos, en el grupo control, se observó que en un caso, la coneja no aceptó al macho para la cópula y no quedó gestante, correspondió a la coneja que presentó absceso tubo-ovárico, proceso adherencial moderado, además cursó el posoperatorio con niveles séricos disminuidos de estrógenos y progesterona, en los siete casos restantes hubo aceptación del macho y apareamiento, se obtuvieron siete conejas gestantes y una no gestante, obteniéndose así 87.5% de embarazos, la duración del embarazo fue de 31 días \pm 2 días, con una media de 5 de crías (Tabla 4).

Tabla 4. EMBARAZO, TIEMPO Y NUMERO DE CRIAS

Grupo	Número de Embarazadas	Duración del Embarazo	Número de Crías
I Control (n=8)	7 (87,5%)	31 días \pm 2 días	5
II Experimental (n=9)	4 (44.4%)	30 días \pm 1 día	4

En el grupo de estudio, se observó que tres conejas no aceptaron al macho para la cópula y correspondieron a las que presentaron trombosis de vasos ováricos con necrosis del injerto tubo-ovárico, otras dos conejas que aceptaron al macho, se efectuó la cópula pero no quedaron gestantes, dos correspondieron a las que presentaron proceso adherencial moderado con estenosis y deformación del sitio de la anastomosis ístmica, es probable que el grado de adherencias en estos casos fue debido a que se tuvo dificultad técnica en lograr hemostasia adecuada de vasos peritubarios. Las cuatro conejas restantes aceptaron al macho, se efectuó la cópula y quedaron gestantes, obteniéndose así 44.4% de gestaciones, la duración del embarazo fue de 30 días \pm 1 día, con una media de cuatro crías por parto.

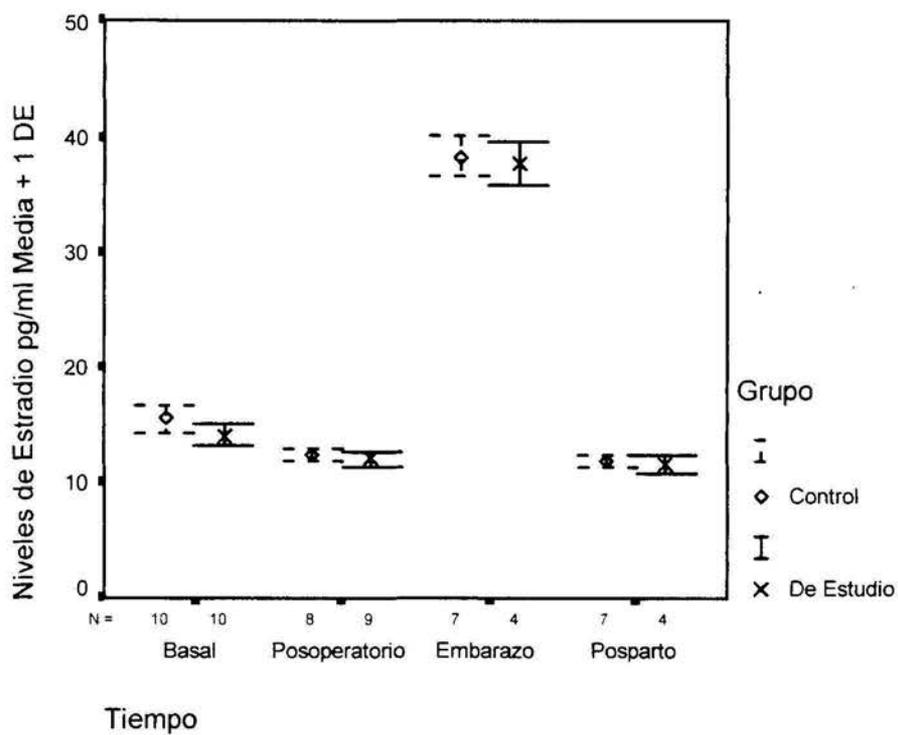
Por otro lado se realizó una comparación del número de crías de los dos grupos mediante una t de Student para grupos no pareados, encontrándose una $p= 0.42$ lo que indica que no hubo diferencia en el número de crías entre los dos grupos. Así mismo al comparar el número de embarazos que se produjeron en ambos grupos, siete (87.5%) en el control y cuatro (44%) mediante un estudio de correlación tipo gamma se encontró una $p= .03$ lo que indica que hay una relación entre el tipo de cirugía de trasplante y la posibilidad de embarazo, obviamente en la conejas con tuboforectomía unilateral es más probable que ocurra éste.

GRÁFICA 1. NÚMERO DE CRIAS.

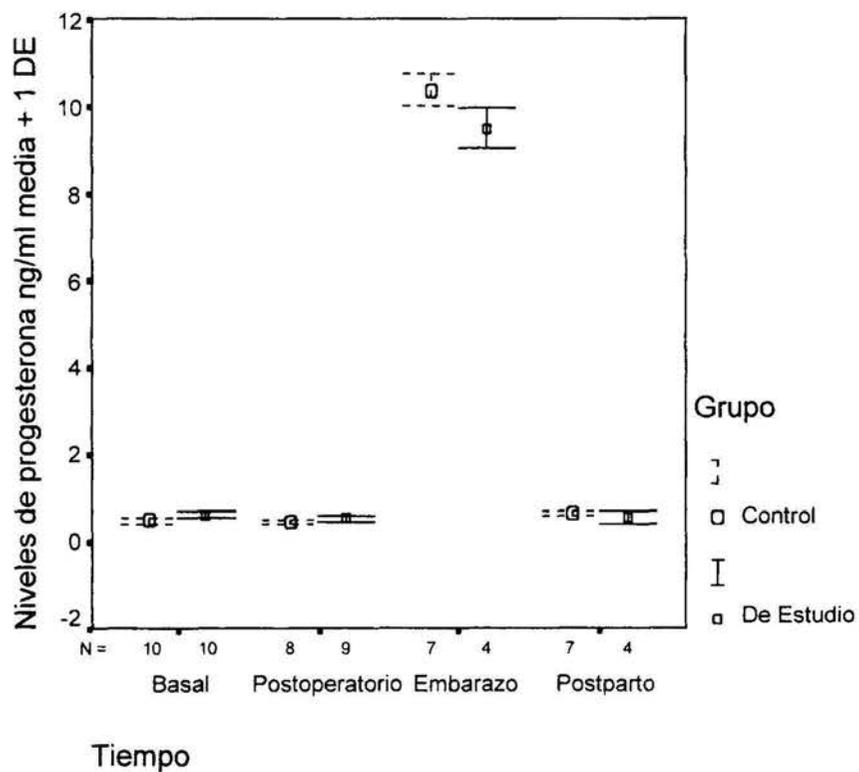
p= .42 con t de Student

Analizando los niveles séricos de estradio y progesterona de ambos grupos (Control y De Estudio) en periodo basal, en la segunda semana del posoperatorio, embarazo y posparto no se encontraron diferencias significativas reportándose una $p > 0.05$ en cada grupo comparado y en cada tiempo, mediante una t de Student para grupos no pareados. Véase gráfica 2 y Gráfica 3.

GRAFICA No. 2 NIVELES SERICOS DE ESTRADIOL



GRÁFICA No. 3 NIVELES SÉRICOS DE PROGESTERONA



La exploración quirúrgica y sacrificio se realizó a la 10ª. semana del posoperatorio, se encontró que el grado de adherencias en el grupo Experimental fue ausente (grado 0) en seis casos, mínimo (grado +) en una coneja, moderado (grado ++) en dos casos y severo (grado +++) en ningún caso (Tabla 5).

Tabla 5. EVALUACIÓN DE LA CIRUGÍA. GRADO DE ADHERENCIAS.

Grupo	Grado 0	Grado +	Grado ++	Grado +++
I (n=8)	7	0	1	0
II (n=9)	6	1	2	0

Analizando el grado de adherencias y el tipo de cirugía realizada en cada grupo no se encontró una relación entre ambos mediante el índice de correlación Phi $p=0.5$.

En el grupo Experimental las conejas que presentaron gestación, macroscópicamente el injerto tubo-ovárico y cuerno uterino fueron de aspecto normal de color rosado brillante y libre de adherencias. El estudio de histopatología fue en todos los casos ovario con presencia de estroma de apariencia normal, desarrollo folicular en diferentes estadios y cuerpos blancos, salpínge con epitelio normal y útero con endometrio glandular normal. En los dos casos con trombosis tardía el injerto tubo-ovárico se encontró de coloración oscura y los cuernos uterinos, atróficos y pálidos, el estudio histopatológico demostró trombosis de arteria y vena ovárica con necrosis del injerto tubo-ovárico.

12- DISCUSIÓN

En trasplante de órganos clínico, la toma del injerto en el donador vivo es realizada por un primer equipo quirúrgico, quienes efectúan disección y aislamiento del órgano a trasplantar e inician el "tiempo de isquemia caliente" con el pinzamiento de la arteria, seguido por ligadura y sección del pedículo vascular arterial y venoso del injerto, así como de sus estructuras anatómicas adyacentes por ejemplo el uretero en caso de injerto renal. De inmediato el injerto es recibido por un segundo equipo quirúrgico quienes inician la perfusión del órgano (s) con solución de perfusión a 4 grados centígrados a través de la arteria, hasta quedar exangüe, terminando así el "tiempo de isquemia caliente" e iniciando el "tiempo de isquemia fría" el cual termina al completar las anastomosis vasculares y reperusión del injerto, además este mismo segundo equipo quirúrgico realiza la "cirugía de banco", para finalmente llevar el injerto al receptor y finalizar el trasplante. En el presente estudio realizado se simuló todos los pasos que se efectúan en un trasplante clínico y se realizaron algunas modificaciones así como algunas aportaciones al trasplante de órganos experimental que no se encontraron descritas en la literatura médica internacional, como son: a) cateterización de la arteria ovárica con fijación del cateter con una lasada de nilón 8-0, b) perfusión intermitente del injerto durante la anastomosis venosa (la cual resulta ser con la técnica habitual más difícil), a través del cateter arterial, lo que distendió la luz en ambos extremos del vaso (donador y receptor) evitando que las paredes de la vena sumamente delgadas se plieguen y adhieran, no incluyendo la pared posterior u anterior al momento de colocar cada punto, además permitió colocar cada punto de la anastomosis venosa en un solo tiempo quirúrgico (8 a 10 en total), en lugar de dos tiempos

quirúrgicos tradicionales (tiempo uno para borde en vena receptora y tiempo dos en borde de vena donadora), se facilitó la técnica quirúrgica microvascular y abreviamos el tiempo quirúrgico para la anastomosis venosa; por otro lado permitió observar que no existieran fugas al término de la misma. c) la "cirugía de banco" del injerto realizada por un segundo equipo quirúrgico y con un segundo microscopio, d) el empleo de una sola pinza vascular en la vena receptora y no pinzamiento de la vena del injerto durante la anastomosis venosa, de la misma manera para la anastomosis arterial, solamente pinzamiento de la arteria receptora y no se usó pinza vascular en la arterial del injerto, lo que evitó tensión y traumatismo de los vasos durante las anastomosis y e) nosotros preferimos iniciar el trasplante tubo-ovárico con la anastomosis tubaria (ístmica-ístmica) que realizarla posterior a la reperfusión del injerto tubo-ovárico (Winston), por que al encontrarse el injerto exangüe nos permitió la colocación de cada punto de sutura de la anastomosis, sin la presencia de sangrado activo a través de los vasos peritubarios y solo realizamos hemostasia de estos vasos con electrocoagulación bipolar y/o puntos con sutura, cuando observamos que posterior a la reperfusión del injerto tubo-ovárico existía sangrado activo y persistente.

El trasplante o implante de ovario, trompa de Falopio y de útero, juntos en bloque o de manera aislada o combinada en caso de salpinge y/o ovario, o también de trompa de Falopio y utero juntos, todos con el objetivo de restablecer la función endocrina ovárica, de ovulación y/o de restaurar la fertilidad, han sido extensamente estudiada en diversas especies de animales incluyendo primates y en la mujer, con diversos resultados, usando en algunos casos de alotrasplante inmunodepresión farmacológica (31-45,50-63).

El trasplante del trompa de Falopio en la mujer para restablecer la fertilidad hasta el momento actual no ha tenido éxito, este fracaso probablemente sea debido a que la salpinge siempre a sido trasplantada de manera "aislada" esto es, separada del ovario, al cortar sus conexiones anatomofuncionales con el ovario, como es la delicada microcirculación fimbrioovárica, el trayecto de la circulación tubo-ovárica a lo largo del mesosalpingix y mesoovario creando así una "separación espacial" anatómica y funcional del ovario con la salpinge lo cual resulta en una condición no fisiológica, se ha omitido la importancia de conservar esta integridad anatomo-funcional tubo-ovárica para su óptima función y así lograr el embarazo. Por otro lado, diversos autores (45,57,60,61) han insistido en realizar implantación tubo-cornual que resulta ser una macrocirugía cruenta y en caso de lograr el embarazo con riesgo de ruptura uterina durante el mismo, tendría que ser la resolución del embarazo por vía abdominal, en cambio con la anastomosis tubaria que proponemos ístmica-ístmica o ístmica-intramural, ha demostrado su eficacia para lograr el embarazo en diversos estudios en la mujer a quienes se les efectuó reversión de la salpingoclasia (Winston, Gomel). También cabe mencionar que el trasplante tubario que se ha intentado hasta el momento en la mujer, el donador ha sido tanto donador vivo relacionado genéticamente (DVR) como donador vivo no relacionado genéticamente (DVNR), y en algunos casos la donación de la trompa de Falopio ha sido junto con el ovario, tomando el injerto tubario junto con el ovario para aislar quirúrgicamente la trompa de Falopio que es el órgano que se ha trasplantado y se ha "desechado" el ovario, por lo mismo, las anastomosis término-terminal de vena ovárica-vena ovárica y arteria ovárica-arteria ovárica no han sido usadas en estos trasplantes tubarios, lo que ha dificultado la técnica quirúrgica al recurrir a anastomosis vasculares más laboriosas como lo es

IZT.



69

anastomosis venosa termino-lateral (vena ovárica-vena ovárica) y anastomosis arterial latero-teral (arteria uterina-arteria uterina) (Cohen 1976) o anastomosis término-terminal de vasos ováricos a vasos epigastricos inferiores y vena safena (Wood 1978) (45,57,60).

El trasplante de órganos en ginecología tendrá que ser ya una realidad terapéutica, la barrera insuperable del rechazo inmunológico en trasplante de órganos y tejidos, ya fué superada, los efectos colaterales de la *inmunodepresión farmacológica* serían de mucho menor intensidad que los observados en trasplante de órganos vitales, entre otros, el riesgo de infección y malignidad debido a que se emplearían dosis minimas optimas, por tiempo corto y limitado a dos años, y por ser el trasplante tubo-ovárico órgano no vital, la suspensión de los fármacos inmunodepresores se haría ante cualquier riesgo en el receptor, además la epidemiología del trasplante de órganos ha demostrado que la iacidencia de malformaciones congénitas en hijos de madres receptoras de trasplante de organos, es semejante a la incidencia en la población general. Será requisito indispensable para realizar un trasplante clínico en ginecología, que el cirujano ginecólogo deberá tener un entrenamiento clínico en una Unidad de Trasplantes, además de adquirir experiencia en trasplante de órganos en animales de experimentación con técnica de microcirugía vascular y así poder formar parte del equipo *transdisciplinario* de trasplantología, que es una nueva especialidad de la medicina moderna que se está desarrollando rápidamente y que es debido a la conjunción de diversos factores como son: avances en la inmunología en trasplantes, mejores fármacos inmunodepresores para el control del rechazo como la Ciclosporina A, Tacrilomus, anticuerpos monoclonales, etc., optimas soluciones de preservación de órganos como la solución UW (Universiudad de Wisconsin) que permite mantener viable a 4 grados centigrados, hasta 72 horas riñon y

páncreas, hígado 48 horas, corazón y pulmón 12 horas, lo que hace posible que el trasplante de estos órganos sea una cirugía semielectiva. Diversidad en técnicas quirúrgicas como la microcirugía vascular, desarrollo de sofisticados procedimientos de diagnóstico y manejo posoperatorio, el mejoramiento en las Unidades de Cuidados Intensivos, la mejor disposición social para la aceptación en la donación de órganos de donador vivo y donador cadáver, al equipo transdisciplinario en el manejo integral del binomio donador-receptor todos con entrenamiento en trasplante de órganos, y a la mejor selección del mejor donador, de acuerdo a la tipificación ABO, HLA y pruebas de linfocitotoxicidad negativas.

El trasplante tubo-ovarico en la mujer sería ético ya que sería una técnica más de reproducción asistida, en donde la donadora genéticamente relacionada sería la idónea. Ambas, donadora y receptora se le explicarían los riesgos que implica el procedimiento quirúrgico en cada una de ellas, de la necesidad del empleo de inmunodepresión farmacológica en la receptora y de los riesgos de esta sobre la madre y el producto, la experiencia obtenida en trasplante de órganos, permite suponer la viabilidad y función del aloinjerto tubo-ovárico, aunado a que es posible el trasplante con técnica de microcirugía, además el diagnóstico y procedimientos operativos en la donadora y en la receptora se llevarían acabo únicamente en instituciones reconocidas cuyo personal tenga experiencia en el trasplante de donadores vivos y cadavéricos, también es de hacer notar que se cuenta con toda la infraestructura requerida para realizar trasplante tubo-ovárico en cualquiera de las unidad de trasplantes existentes en cualquier parte del mundo.

El isoinjerto y aloinjerto tubo-ovárico como órgano NO vital, presentaria las siguientes características: Receptor clínicamente "sano", sin falla orgánica múltiple,

inmunológicamente estable, requerirá dosis mínima óptima de inmunodepresión farmacológica para evitar el rechazo del aloinjerto, menor dificultad técnica en caso de retrasplante por pérdida del aloinjerto, fácil monitorización del rechazo a través de técnicas no invasivas como determinaciones séricas de estradiol, progesterona, relación CD4/CD8, citología cervicovaginal, USG pélvico; ó técnicas invasivas como microbiopsia de salpíngex y ovario. El receptor podrá discontinuar el tratamiento inmunodepresor en caso de presentar efectos tóxicos indeseables y el tratamiento inmunodepresor farmacológico sería temporal hasta por dos años tiempo para lograr el embarazo y nacimiento de un recién nacido.

En contraste el receptor de órganos vitales presenta las siguientes características: Receptor con enfermedad orgánica(s) en fase terminal, con falla orgánica múltiple, con compromiso inmunológico, requerirá dosis intensiva para evitar la pérdida del aloinjerto y pérdida de la vida, mayor dificultad técnica en caso de retrasplante, el receptor no podrá discontinuar el tratamiento farmacológico inmunodepresor en caso de presentar efectos indeseables tóxicos y la duración del tratamiento será durante toda su vida.

13. CONCLUSIONES.

En este estudio, se demostró la viabilidad del injerto tubo-ovárico y restauración de la fertilidad posterior al trasplante con técnica microquirúrgica, además la permeabilidad de las anastomosis vasculares y tubaria por largo tiempo quedo demostrada, sumandose a los multiples trabajos antecesores de diversos autores (55,57,58)

Se demostró con el autotrasplante tubo-ovárico como "unidad anatomofuncional" en la coneja, el restablecimiento de la función endocrina ovárica, de ovulación y de fertilidad.

La ovulación y el embarazo no se vieron afectadas por la división de las conecciones nerviosas y linfáticas en las conejas trasplantadas.

El isotrasplante y alotrasplante tubo-ovárico como "unidad anatomo-funcional" podría tener aplicación clínica en la mujer infértil por daño tubario bilateral irreparable, ausencia quirúrgica de salpinges y/o ovarios, ó como alternativa terapéutica del FIV-TE cuando se ha realizado en estos casos y no ha tenido éxito. En caso de alotrasplante, el donador al igual que en trasplante de órganos vitales, sería donador vivo relacionando genéticamente (DVR), donador vivo no relacionado geneticamente (DVNR) y donador cadavérico (DC).

14. ANEXOS.

14.1 TERMINOLOGIA EN TRASPLANTOLOGIA

En Trasplantología es importante distinguir las diferencias entre los términos trasplante, implante o injerto y transposición.

Trasplante. Es la transferencia de un órgano/tejido, en el cual los vasos sanguíneos del órgano donado son anastomosados a los vasos del receptor, e incluye anastomosis vascular término- terminal o término- lateral.

Implante o injerto. Es la transferencia de un órgano/tejido, en el cual no involucra anastomosis vascular, aquí la revascularización ocurre dentro de las 24 a 48 horas posterior al injerto.

El uso indistinto de trasplante e implante o injerto frecuentemente es observado en trasplante de órganos y tejidos.

Transposición. Es la transferencia de un órgano/tejido, en el cual la transferencia es junto con su pedículo vascular, es decir no son divididos los vasos, por lo que no involucra anastomosis vascular.

Trasplante ortotópico. Cuando el órgano o tejido trasplantado es en su lugar nativo.

Trasplante heterotópico. Cuando el órgano o tejido trasplantado, se coloca en un lugar diferente al nativo.

En trasplante de órganos, cuatro tipos de trasplante son reconocidos de acuerdo a su origen y afinidad genética con el receptor:

Autotrasplante: cuando el órgano/tejido transferido es en el mismo individuo.

Isotrasplante: involucra la transferencia de un órgano/tejido de un individuo a otro, siendo donador y receptor genéticamente idénticos.

Alotrasplante: es la transferencia de un órgano/tejido de un individuo a otro, de la misma especie, pero genéticamente diferentes.

Xenotrasplante: cuando el órgano/tejido transferido entre donador y receptor, son de diferente especie.

Inmunodepresión farmacológica: es la disminución en la respuesta inmune a través de fármacos específicos y tiene por objetivo evitar o retardar el rechazo al aloinjerto.

El término empleado generalmente es **inmunosupresión** y es importante distinguir entre supresión (eliminar, anular, borrar) y depresión (disminuir, descenso, baja) del sistema inmunológico, sobre todo, cuando se trata de trasplante de órganos no vitales como sería el trasplante de ovario o el trasplante tubo-ovárico, en donde la dosis que se propone es de dosis mínima óptima para evitar o retardar el rechazo al aloinjerto..

Tolerancia al trasplante. Es la perdurable aceptación de un injerto de tejido u órgano viable, proveniente de otro individuo, genéticamente diferente y sin la necesidad de inmunodepresión permanente.

En trasplante de órganos la procuración del órgano(s) se obtiene a partir de:

Donador Vivo Relacionado (DVR). Es el donador vivo que está relacionado genéticamente con el receptor y puede ser pariente en primer grado por ejemplo padre y hermano.

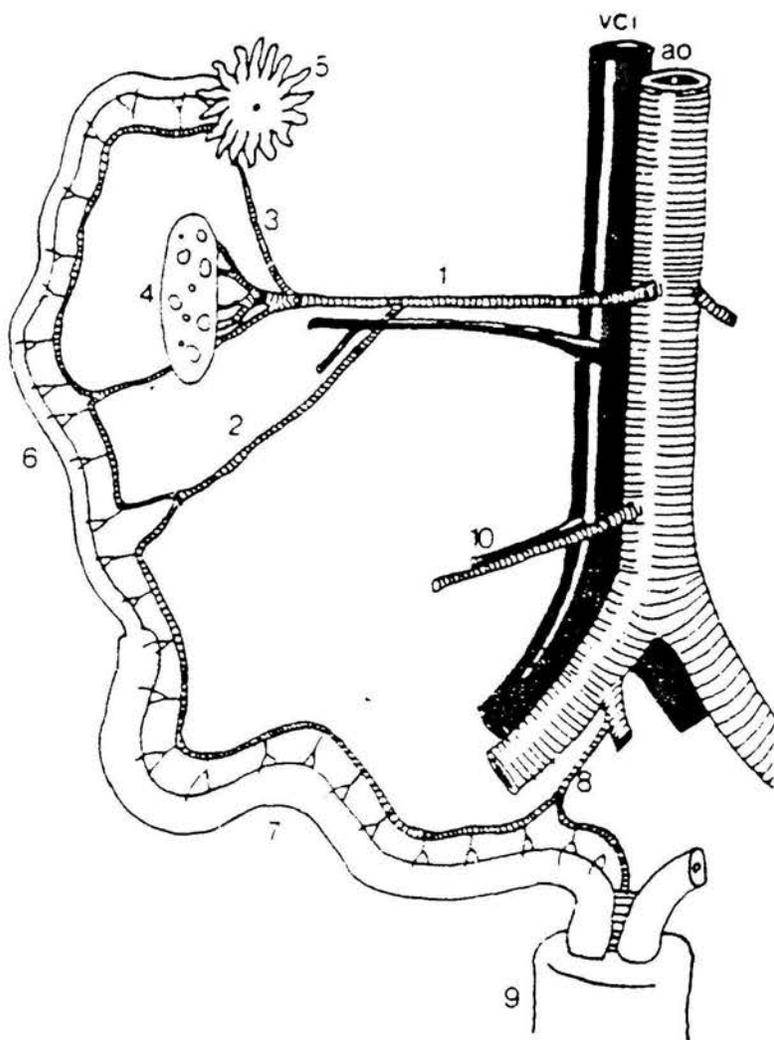
Donador Vivo No Relacionado (DVNR). Es el donador vivo que no está relacionado genéticamente con el receptor y pueden ser:

- a) Donador Vivo Relacionado Emocionalmente con el receptor por ejemplo cónyuge, compadre, hijo adoptivo y amigo.
- b) Donador Vivo No Relacionado Emocionalmente con el receptor por ejemplo desconocido altruista.

Donador Cadáver (DC). Es aquel donador que ha sido declarado con muerte cerebral.

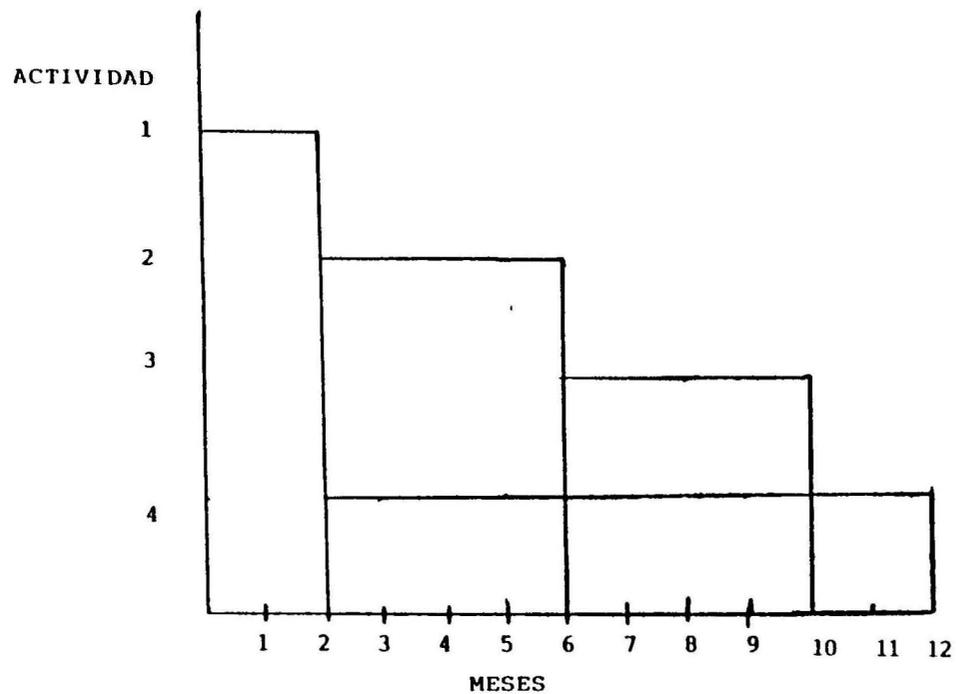
Muerte Cerebral. Es el Cese irreversible de las funciones cerebrales a nivel de corteza superior y del tallo cerebral.

Concepto antiguo de muerte (antes de los trasplantes de órganos): Cese de las funciones cardiovasculares y pulmonares.



- 1 vx ovariens 2 & 3 collaterales tubaires
 4 ovaire 5 fimbria 6 trompe
 7 uterus 8 a. uterine 9 vagin
 10 vx psotiques

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



- ACTIVIDADES:
1. Planeación del diseño del estudio.
 2. Aplicación del protocolo. Modelo isogénico.
 3. Aplicación del protocolo. Modelo alogénico.
 4. Análisis de la información y presentación del informe.

14.2 Hoja de recolección de datos:

a) Grupo Control: Salpingooforectomía unilateral.

b) Grupo de Experimentación: Salpingooforectomía bilateral más autotrasplante tubo-ovárico ortotópico derecho.

14.3 Esquema de órganos genitales internos de la coneja.

14.4 Cronograma de actividades

14.5 Explicación de abreviaturas.

NC = Número de coneja.

E = Edad en meses.

P = Peso en gramos.

FT = Fecha de Trasplante.

FEQ= Fecha de exploración quirúrgica.

FS = Fecha de sacrificio.

MORB POSOP = Morbilidad posoperatoria.

MORT TO = Mortalidad transoperatoria.

MORT PO = Mortalidad posoperatoria.

TQ = Tiempo quirúrgico.

TIC = Tiempo de isquemia caliente en segundos.

TIF = Tiempo de isquemia fría en minutos.

DEV = Diámetro externo vena ovárica.

DEA = Diámetro externo arteria ovárica.

DEI =	Diámetro externo istmo tubario.
TQ AV =	Tiempo quirúrgico de anastomosis venosa.
TQ AA =	Tiempo quirúrgico de anastomosis arterial.
PT V =	Puntos totales vena.
PT A =	Puntos totales arteria.
PT I =	Puntos totales istmo.
PA VI =	Permeabilidad anastomosis venosa inmediata.
PA AI =	Permeabilidad anastomosis arterial inmediata.
PA II =	Permeabilidad anastomosis ístmica inmediata.
PA VT =	Permeabilidad anastomosis venosa tardía.
PA AT =	Permeabilidad anastomosis arterial tardía.
PA IT =	Permeabilidad anastomosis ístmica tardía.
FA =	Fecha de apareamiento.
AMA =	Aceptación del macho en apareamiento.
GA =	Grado de adherencias.
C#C =	Número de crías por camada.
FG =	Folículos de Graaf.
CL =	Cuerpos Lúteos.

15. BIBLIOGRAFIA.

1. Argüero R, Castaño R y Careaga G. Trasplante de corazón, pulmón y corazón-pulmón. JGH Ed. México, 1995.
2. Kùs R. and Bourget P. An illustrated history of organ transplantation. Lab. Sandoz, Rueil Malmaison, France, 1992.
3. Santiago-Delpín EA, Ruiz-Speare JO. Trasplante de órganos. 2ª. Edición, JGH editores, 1999. México, D.F.
4. Kahan BD. Drug therapy: Cyclosporine. *N Engl Med.* 1989;321:1725
5. Calne RY, Thirus S, McMaster P, Graddock GN, White DJG, Evans DB et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *The Lancet* 1978;23:1323-1327
6. Opelz. Superior long-term kidney graft survival in patients on maintenance immunosuppression with cyclosporin and azathioprin. *Transplantation Proceedings* 1993;25: 1289-1290.
7. Rubin RH. Pre-emptive therapy in immunocompromised hosts. *NEJM* 1991; 324:1057-1059.
8. Nicholson V, Johnson PC. Infectious complications in solid organ transplant recipients. *Surgical Clinics of North America* 1994; 74(5):1223-1245.
9. Penn I. Horizons in Organ Transplantation. Malignant neoplasms. *Surgical Clinics of North America* 1994;74:5.
10. Murray JE, Reid DE, Harrison JH and Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. *The New Eng J Med.* 1963;269:341-343.

11. Armenti VT, Ahiswede MJ and Jarrel BE. National Transplantation Pregnancy Registry: Analysis of pregnancy outcomes of female kidney recipients with relation to time interval from transplant to conception. *Transplant Proc.* 1993;25:1036-1037.
12. Chevalier P, Poinsignon Y, Guillemain R, Amrein G and Parge D. Pregnancy after organ transplantation. *Presse Med (France)* 1996;25:1643-1648.
13. Deeg JH, Kennedy MS, Sanders JE, Thomas DE and Storb R. Successful pregnancy after marrow transplantation for severe aplastic anemia and immunosuppression with cyclosporine. *JAMA* 1983;250:647.
14. Barrou B, Vidart A, Bitker MO, Oura S, Mouquet C, Luciani J et al. Pregnancy after pancreas transplantation: report of a new case. *Transplant Proc* 1995;27:1757.
15. Skannal DG, Dungy-Poythress LJ, Miodovnik M, First MR. Pregnancy in a combined liver and kidney transplant recipient with type 1 primary hyperoxaluria. *Obstet Gynecol* 1995;86:641-643.
16. Skannal DG, Miodovnik M, Dungy-Poythress LJ and First MR. Successful pregnancy after combined renal-pancreas transplantation: a case report and literature review. *Am Perinatol* 1996;13:383-387.
17. Armenti VT, McGrory CH, Cater J, Radomski JS, Jarrell BE and Moritz MJ. The National Transplantation Pregnancy Registry: Comparison between pregnancy outcomes in diabetic cyclosporine treated female kidney recipients and CyA treated female pancreas-kidney recipients. *Transplant Proc* 1997; 29:669-670.
18. Parry D, Hextall A, Banner N, Robinson V and Yocoub M. Pregnancy following lung transplantation. *Transplantation Proceedings* 1997;29:629.
19. Davison JM. Dialysis, transplantation, and pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1991;17:127.

20. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy in renal transplant recipients. *J Reprod Medicine* 1982; 27:613.
21. Lindheimer MD, Katz AI. Pregnancy in women receiving renal replacement therapy. A current survey of world literature. *Kidney* 1994; 3:135
22. Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrel BE et al. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 1995; 27:10089
23. Armentl VT, Wilson GA, Radomski JS, Moritz MJ, Mcgrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 1999;1:111-119
24. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71;8:1051-1055.
25. Kainz A, Harabaez I, Cowtrick, Gadgil SD, Shrikant D, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000; 70;12:1718-1721.
26. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG et al. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978;202:436.
27. Williamson RA, Karp LE. Azathioprine teratogenicity: review of the literature and case report. *Obstet Gynecol* 1981;58:247.
28. Masson RJ, Thomsom AW, Whiting PH et al. Cyclosporine induced fetotoxicity in the rat. *Transplantation* 1985; 39:9.
29. Olshan AF, Mattison DR, Zwanenburg TSB. Cyclosporine A: review of genotoxicity and potential for adverse human reproductive and developmental effects. *Mutat Res* 1994; 317:163-173.

30. Code of Federal Regulations, Foods and Drugs, 21 Parts 200-299, Revised April 1, 1998;201:57,22
31. Bert P. De la greffe animale. Paris: Thèse médicale, 1863.
32. Morris RT. The ovarian graft. *New York Medical Journal* 1895; 62:436.
33. Carrel A, Guthrie CC. Technique de la transplantation homoplastique de l'ovaire. *C R Soc Biol* 1906;466-468.
34. Tuffier T. Etude chirurgicale sur 230 greffe ovariennes. *Bull Acad Med* 1921; 86:99-105.
35. Goding JR, MaCracken and Baird DT. The study of ovarian function in the ewe by means of a vascular autotransplantation technique. *J Endoc* 1967; 39:37-52.
36. Mattingly RF, Clark DO, Lutsky II, Huang WY, Staff A and Maddison FE. Ovarian function in uteroovarian homotransplantation. *Amer J Obstet Gynec* 1970; 108:773-794.
37. Scott JR, Keye WR, Poulson AM and Reynolds WA. Microsurgical ovarian transplantation in the primate. *Fertil Steril* 1981; 36:512-515.
38. Al Chalabi. Allotransplantation of the rabbit ovary: experimental observations and their clinical relevance. *J Obstet Gynecol* 1991; 11:137-144.
39. Lara HE, Dees WL, Hiney JK, Dissen GA, Rivier C and Ojeda SR. Functional recovery of the developing rat ovary after transplantation: Contribution of the extrinsic innervation. *Endocrinology* 1991; 129:1849-1860.
40. Gosden RG, Boulton M, Grant K et al Follicular development from ovarian xenografts in SCID mice. *J Reprod Fert* 1994; 101:619-623.
41. Tobias JH, Chambers TJ and Gallagher A. The effects of ovarian transplantation on bone loss in ovariectomized rats. *J. Endoc* 1994;142:187-192.

42. Dissen GA, Lara HE, Fahrenbach WH, Costa ME and Ojeda SR. Immature rat ovaries become revascularized rapidly after autotransplantation and show a gonadotropin-dependent increase in angiogenic factor gene expression. *Endocrinology* 1994; 134:1164-1154.
43. Ritala AM. Tubentransplantation bei sterilität in der Frau, verursacht durch occlusion tubae. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1946; 25:493.
44. Silló-Seidl G. The first transplantation of a fallopian tube of frozen material in women. *Int J Fertil* 1975; 20:106
45. Cohen BM. Preliminary experience with vascularized fallopian tube transplants in the human female. *Int J Fertil* 1976; 21:147-152.
46. Scott JR, Pitkin RM and Yannone ME. Transplantation of the primate uterus. *Surg Gynec Obstet* 1971;133:414-418.
47. Zhordania I.F. & Gotsiridze O.A. Vital activity of the excised uterus and its appendages after their autotransplantation into omentum. Experimental research. *Acta Chir Plast (Praha)* 1964;6:23-32.
48. Hamermik R.J., Eraslan S. & Hardy SD. Uterine re-implantation in dogs. *Surg Forum* 1964;15:383.
49. Yonemoto RH, DuSold WD & Delimian RH. Homotransplantation of uterus and ovaries in dogs. *Amer J Obst Gynecol* 1969;1143:104.
50. Fageeh W., Raffa H, Jabbad H and Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Inter J Gynecol Obstet* 2002;76:245-251.
51. Jacobson JH and Suárez EL. Microsurgery in the anastomoses of small vessels. *Surg Forum* 1960; 11:243.

52. Chase MD and Schwarts SL. Sutured anastomoses of small arteries. *Surg Gynec Obstet* 1963 a; 117:44-46
53. Fisher B and Lee SH. Microvascular surgical technique in research with special reference to renal transplantation in the rat. *Surgery* 1965; 58:904-914.
54. Smith JW Microsurgery. A review of the literature and discussion on microtechniques. *Plast Reconstr Surg* 1966; 37:227-245.
55. Winston RML and McClure BJ. Pregnancy following autograft transplantation of fallopian tube and ovary in the rabbit. *The Lancet* 1974; 31:494-495.
56. Watrelot A, Simonin B, Droguet J, Salvat J, Nahmannovivi C and Racinet C. Transplantation tubaire expérimentale. *Rev Franc Gynéc* 1978; 73:355-359.
57. Scott JR, Hendrickson M, Lash S, et al. Pregnancy after tubo-ovarian transplantation. *Obstet Gynecol* 1987; 70:229-234.
58. Green CJ, Simpkin S and Grimaldi G. Pregnancy after autografting and allografting vascularized ovaries and bloc vascularized ovaries with adnexa in rabbits. *British J Obstet Gynecol* 1982; 89:645-651.
59. Denjean R, Boeckx W, Gordts S and Brosens I. Ovarian transplantation by selective microvascular anastomoses in the rabbits. *British J Obstet Gynecol* 1982; 89:652-656.
60. Al Chalabi HA. Autotransplantation of the rabbit ovary. *J Obstet Gynecol* 1984; 5:112-122.
61. Wood C, Downing B, McKenzie I et al. Microvascular transplantation of the human fallopian tube. *Fertil Steril* 1978; 29:607-613.
62. Barbot J, Parent B. Vascularized transplantations of the human fallopian tube with microsurgical techniques, report of two cases. *Int J microsurgery* 1979, 1:8.

63. Racinet C, Watrelot A. Strategie chirurgicale et indications de la transplantation tubaire. Communication. Congrès sur la transplantation tubaire. Grenoble 1980.
64. Gonzalez-Merlo, Ausín J y Balasch. Trasplante de órganos y tejidos. Trasplante de trompa. Ed.Doyma, Barcelona, España. 1987, pags.392-397.
65. Silver SJ. First fallopian tube-ovary transplant in carried out. Wellcoms trends in Ob/Gyn. 1985; jan:2-9.
66. Von Theobald P, Roffé JL, Berrocal L, Le Porrier M, Lévy G and Muller G. Autotransplantation ovarienne hétérotopique chez la femme. La Presse Médicale 1987; 16:1239-1241.
67. Muller G, Von Theobald P, Levy G, Roffe JL and Porrier. Premeiere autotransplantation ovarienne hétérotopique chez la femme. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1988; 17:97-102.
68. Eddy CA and Pauerstein CJ. Anatomía y fisiología de la trompa de Falopio. Clin Obstet and Ginecol 1980; 4:1231-1249.
69. Grudzinskas JG, Chapman MG, Chard T and Djahanbakhch O. The fallopian tube. Clinical and surgical aspects. Springer-Verlag, London, UK, 1994.
70. Boltri F, Dei Poli M, Caetini A, Franco G, Costanzo A, Rollino R et al. La trasposizione dell'ovaio. Basi anatomiche e note di tecnica chirurgica. Min Chir 1984; 39:1587-1592.
71. Lunenfeld B, Insler V. Infertility: the dimension of the problem. In Infertility: Male and Female, Insler V. Lunenfeld B. (eds), 2a. ed., Edimburg, UK, Livingstone, 1993:3-7.
72. Thonneas B, Spira A: Prevalence of infertility international data and problems of measurement. Eur J Obstetric Gynecol Reprod Biol. 1991;38:43-52.
73. Ramirez ME, Villalobos R, Rodriguez DSJ. Estudio epidemiológico de mil parejas estériles. Gynec Obstet Mex 1989;57:67-72.

74. Steptoe PC and Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *The Lancet* 1978 Aug 12;366.
75. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry, Birmingham, Alabama. *Fertil Steril* 1999;69:389-398.
76. Winston RLM and Handyside AH. New challenges in human *in vitro* fertilization. *Science* 1993;260:932-936.
77. McFaul PB, Patel N and Wills J. An audit of the obstetric outcome of 148 consecutive pregnancies from assisted conception: implications for neonatal services. *British J Obstet Gynecol* 1993;100:820-825.
78. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer group. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1212-1220.
79. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS. Ovarian tumors in cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331:771-776.
80. Venn A, Watson L, Lummley J. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and *in vitro* fertilisation. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 346:995-1000.
81. Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 1996; 66:499-507.
82. Posadas NA y García LA: Epidemiología de la esterilidad. Tesis recepcional de especialista en Gineco-Obstetricia UNAM, HGO "LCA", IMSS. 1995.Feb.
83. Meinert CI and Tonascia S. Clinical trials. Design, conduct and analysis. Oxford University Press. USA. 1986