



Hace 55 años

*Las pruebas de actividad de las sustancias estrogénicas en la mujer. Aplicación al estudio del etinil-estradiol y del ácido bisdehidrodoisynólico**

*Por el Dr. J. VARANGOT**Prof. Agregado, Univ. de París,
Miembro de la Asoc. Mex. de Gin. y Obst.*

Hace 15 años, la posología de los estrógenos era sumamente simple, no se utilizaba prácticamente más que el benzoato de estradiol por vía parenteral, del cual se pudieron fijar de un modo aproximado las dosis útiles para obtener un efecto determinado. Posteriormente, los trabajos de los químicos nos han dotado de numerosas preparaciones de estrógenos. Todos o casi todos los años, hemos visto aparecer nuevas. Posteriormente, con los trabajos de DODDS, se introdujo en terapéutica la serie de los cuerpos estrógenos sintéticos derivados del estilbena: estilbestrol y cuerpos similares, cuya actividad por vía oral es considerable. Recientemente hicieron su aparición otros derivados de los estrógenos naturales: etinilestradiol y el ácido bisdehidrodoisynólico. A la multiplicidad de cuerpos químicos empleados se agrega la pluralidad de vías de administración utilizadas: intramuscular, gástrica, perlingual, inyección de microcristales, implantación subcutánea de pellets. Todo esto no ha simplificado en absoluto la situación.

Es pues absolutamente indispensable en la práctica clínica poseer datos precisos sobre la actividad relativa de las diferentes preparaciones y de las diversas vías de administración utilizadas. La mayor parte de los fabricantes estandarizan los cuerpos estrógenos por peso, pero la experimentación preliminar a los ensayos clínicos se hace en ratas o ratones. Por otra parte se ha demostrado que no existe siempre un riguroso paralelismo entre la sensibilidad de los roedores y la de la mujer. El ejemplo del ácido bisdehidrodoisynólico que daremos más adelante muestra por el contrario, a qué desilusiones conduce este género de transportaciones. Es preciso pues, crear un sistema de referencia basado sobre un experimento humano y definir, en lo posible una "unidad mujer" utilizando la expresión de FÉRIN (1).

Cuando se estudia la acción estrógena de un cuerpo dado, administrado por una misma vía, debe definirse su *potencia*.

Esta está en función de dos variables:

–la *actividad*, que representa la dosis mínima para determinar el efecto morfológico o ponderal escogido como test;

–la *duración de la acción*, es decir, el tiempo durante el cual se mantiene la reacción después de suprimir la administración de la hormona. Todos los autores que se han encontrado con el problema de la estandarización de los estrógenos en el animal, han insistido en las dificultades y múltiples causas de error que pesan sobre el experimentador. El peso, la edad de los animales, su alimentación, la fecha de su castración, la frecuencia de los frotis vaginales, los tratamientos estrogénicos anteriores, el ritmo de las inyecciones y otros factores mal conocidos que influyen sobre los resultados. Es necesario pues, tratar de mantener todos estos factores constantes y utilizar gran número de animales para cada test si se quiere obtener un grado suficiente de aproximación.

Parece por tanto una ilusión tratar de definir una unidad mujer, pues parece imposible mantener constantes –en los sujetos en experimentación–, todos los factores que pueden influir sobre la reacción. El término propuesto por FÉRIN es probablemente demasiado

* Reproducido de Ginecología y Obstetricia de México 1952;VII:202-8.

ambicioso. Pero podemos tratar de apreciar de qué magnitud es la dosis mínima activa para obtener un efecto dado.

Numerosos tests han sido propuestos. Aquellos basados en la mejoría de los síntomas subjetivos (GREENHILL, 2) no nos parecen satisfactorios. La frecuencia, número e intensidad de los bochornos, la sensación de bienestar, la supresión del insomnio o de los sudores nocturnos, todos estos síntomas son influenciados de una manera notable por el psiquismo de las enfermas para poder constituir la base de un sistema de referencia.

La desaparición de la excreción exagerada de las gonatrofinas urinarias es un test interesante, pero de difícil realización práctica. La supresión de la lactancia (JEFFCOATE y cols., 3), la producción de una hemorragia de supresión después de interrumpir el tratamiento (SOULE, 4) nos parecen afectos de numerosas críticas.

Nos parece indispensable adoptar un test de ejecución relativamente fácil recurriendo a receptores fieles y sensibles en que puedan seguirse fácilmente las variaciones morfológicas.

Pero cualquiera que sea el receptor al cual recurramos, es indispensable trabajar bajo condiciones bien determinadas (VARANGOT, 5). Es necesario recurrir a enfermas castradas quirúrgicamente y por lo tanto privadas con seguridad de la fuente endógena principal de cuerpos estrógenos, las cuales reciban periódicamente cantidades suficientes de hormonas para determinar el efecto estrogénico completo. La experiencia de la estandarización hormonal en el animal ha demostrado en efecto que el dintel de la reacción era siempre afectado por la duración y ritmo de administración de la hormona y por el tiempo transcurrido desde el momento en que el tejido receptor había estado sustraído anteriormente a la acción hormonal. Esta precaución permite mantener a la mujer en estado de máxima sensibilidad en el transcurso de los experimentos.

No debe recurrirse a mujeres con menopausia espontánea, puesto que sabemos que el ovario puede continuar produciendo cantidades apreciables de sustancias estrógenas largo tiempo después de la suspensión espontánea de la menstruación.

En la práctica se han podido utilizar dos receptores: el endometrio y la mucosa vaginal; vamos a analizar

sucesivamente las ventajas respectivas de estos dos tests.

EL TEST ENDOMETRIAL

Este test está basado en el estudio morfológico de la restauración del endometrio por la acción de los estrógenos administrados. PORTES y VARANGOT (6, 7) han propuesto actuar en la siguiente forma: la mujer ovariectomizada, pero que conserva el útero, es sometida previamente a un tratamiento con una sustancia estrógena que lleve al endometrio a un grado de crecimiento idéntico a aquel que se observa al quinceavo día del ciclo en la mujer normal.

Una biopsia permite comprobar este resultado. Se suspende entonces la administración de los estrógenos. Después de un intervalo se produce una hemorragia de supresión. En cuanto termina el sangrado se administra durante 14 días la sustancia que se desea experimentar. Se practica una biopsia en el quinceavo día y se observa histológicamente el grado de desarrollo obtenido.

Con FÉRIN (1), se puede considerar que la dosis activa mínima es aquella que determina la aparición de los siguientes caracteres foliculínicos:

- a nivel del estroma: la presencia de mitosis, de núcleos grandes con granulaciones y un cierto grado de edema intersticial;
- a nivel de las glándulas: la forma en espiral de los tubos glandulares, cuya diámetro oscila entre 40 y 50 micras sin sobrepasar de 200 a 250;
- el aspecto pseudo-estratificado de las paredes de los tubos glandulares, la presencia de numerosas mitosis, la transformación de los núcleos compactos, aplanados y picnóticos a núcleos ovales con granulaciones.

Este test ha sido utilizado por SZARKSKA (8), por PORTES y VARANGOT (6, 7) y por FÉRIN (1, 6) y por VARANGOT y JEANDIDIER (7). Es sensible y fiel. Necesita sin embargo un gran entrenamiento en la lectura de las biopsias de endometrio. El dintel de la reacción es en ocasiones difícil de apreciar y el aspecto del estroma da a menudo indicaciones más precisas que el aspecto de las glándulas. La sobredosificación puede ser controlada por el hallazgo de signos netos o discretos de

hiperplasia glandular quística. Este test presenta sin embargo, ciertos inconvenientes que hacen difícil su empleo en numerosas personas. Sucede que mujeres ovariectomizadas que aún poseen el útero no es fácil encontrarlas, por lo menos en Francia, donde los cirujanos tienen la tendencia de quitar el útero cuando se requiere la castración. Además, por otra parte, la biopsia es una maniobra no absolutamente indolora y las enfermas se quejan de su repetición, después de la administración rítmica de cuerpos estrógenos. Es excepcional que se pueda utilizar la misma persona durante largo tiempo. Es pues necesario contentarse con un pequeño número de mujeres en experiencia, lo que impide la exactitud de los resultados, pues hay forzosamente diferencias de sensibilidad individual que afectan en más o menos los valores medios obtenidos.

Este test endometrial, si es cierto que ha permitido obtener datos muy interesantes, no puede ser de fácil empleo. Hasta el momento, no ha servido más que para el estudio de la actividad de los cuerpos estrógenos. No se le ha podido utilizar para estandarizar la duración de la acción de una dosis única.

EL TEST VAGINAL

La mucosa vaginal es muy sensible a la acción de los estrógenos. La castración determina rápidamente una atrofia notable del epitelio, que se restaura fácilmente por la administración de sustancias estrógenas. Desde los trabajos de PAPANICOLAU (11), sabemos que podemos obtener fácilmente datos sobre la morfología vaginal estudiando por medio de frotis las células descarnadas en la luz del órgano. PAPANICOLAU (11), de ALLENDE, SHORR y HARTMAN (12) han estudiado ampliamente la citología vaginal en el curso de ciclos normales y patológicos. SHORR y PAPANICOLAU (13, 14) han demostrado que podían obtenerse datos preciosos por la técnica de los frotis, para apreciar la actividad de un tratamiento hormonal en mujeres menopáusicas o amenorreicas.

Estos trabajos han sido reemprendidos más recientemente por FERIN (15, 16). También se ha querido utilizar los frotis vaginales como un test muy sensible de exploración funcional. Los trabajos de LICHTWITZ (17) y colaboradores, han hecho nacer muchas espe-

ranzas en este sentido. El porvenir dirá lo que debe retenerse. Con LABATUT (18, 19) hemos ensayado diversas sustancias estrógenas y practicado un estudio cuantitativo de los frotis.

En láminas teñidas por la técnica de PAPANICOLAU (20), por lo menos hemos contado cien células y establecido una fórmula vaginal haciendo la clasificación de cada una de las células encontradas en los frotis, según el lugar que ocupan en relación con las diversas capas histológicas que constituyen el epitelio vaginal.

Las células descamadas en la vagina tienen en efecto, prácticamente, una morfología que permite identificarlas como:

- células de la capa basal,
- células de la capa espinosa,
- células de núcleo picnótico,
- células granulosas,
- células anucleadas.

Las células basales y espinosas cuyo núcleo es voluminoso y contiene filamentos cromáticos, pertenecen a la capa profunda, y las células cariopicnóticas, granulosas y anucleadas, cuyo núcleo está en degeneración, a la capa superficial.

El estudio de un gran número de casos nos permite concluir que en un organismo en estado máximo de carencia estrógena se observan frotis que encierran un 90% de células profundas; al contrario, en un organismo saturado de estrógenos, el porcentaje de células profundas no sobrepasa el 15%.

En la práctica, un frotis que arroje más del 70% de células profundas traduce ausencia de estrógenos, y por el contrario, un frotis que arroje menos del 30% de células profundas corresponde a un organismo sometido durante largo tiempo a la acción de los estrógenos.

Frotis repetidos muestran que el porcentaje de células profundas es regularmente superior al 70%. Se administra entonces la sustancia en estudio y se busca la dosis que permita obtener en quince días frotis que contengan menos del 20% de células profundas.

Este test es sensible, fiel y más fácil de realizar que el test endometrial. Por otra parte, nada impide llevar a cabo las dos exploraciones simultáneamente.

Puede uno preguntarse qué grado de precisión se tiene derecho a esperar de estos procedimientos de

investigación. Es muy cierto que las condiciones propias del experimento no permiten esperar resultados con un grado de exactitud de 10% más o menos, como puede obtenerse en la estandarización en animales. Las necesidades de la terapéutica humana no exigen tal aproximación. De hecho, es suficiente encontrar la magnitud de la dosis por administrar por una parte, y comparar la actividad relativa de diversas preparaciones. Debe estimarse como satisfactorio, si para una sustancia dada se puede considerar que la dosis terapéutica eficaz está comprendida entre 0.5 y 2 miligramos, por ejemplo. En cuanto a la comparación de la actividad de dos sustancias, es aún aceptable un error probable de 100% para las necesidades de la terapéutica.

Podremos sin embargo, en el porvenir ser más exigentes. Por el momento, estas técnicas con todas sus imperfecciones –que no tratamos de disimular–, nos proporcionan muy apreciables servicios.

Hemos utilizado recientemente el test vaginal para el estudio de la actividad de dos derivados de los estrógenos naturales, activos por vía oral: el ácido bis-dehidrodoisynólico y el etinil-estradiol.

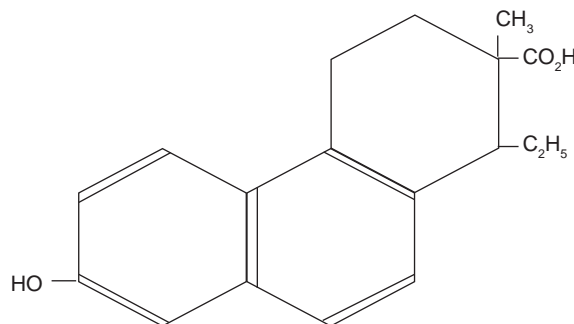
EL ÁCIDO BIS-DEHIDRO-DOISYNÓLICO

En 1933, DOISY, con sus colaboradores MCCORQUODALE, D. W. THAYER, S. A. (21), anunciaron que habían logrado preparar a partir de la estrona, un ácido monocarboxílico cuya actividad en la rata era muy superior a la de la estrona y a la del estradiol.

Posteriormente, MIESCHER determinó la constitución química de los ácidos obtenidos a partir de la estrona y del estradiol, en particular del que DOISY había aislado y que por esta razón MIESCHER llamó ácido doisynólico.

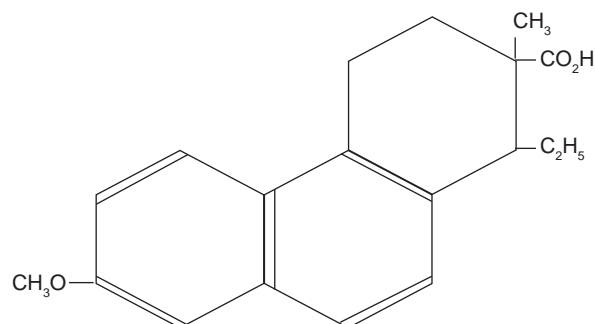
Más tarde, el mismo autor en colaboración con HEER (22) logró preparar a partir del equilenino, el ácido “bisdehidrodoisynólico”, cuya síntesis total se ha realizado.

El estudio farmacológico de este cuerpo en el animal fue hecho por TSCHOPP (23). Este autor ha demostrado que el ácido B. D. tenía gran actividad por vía oral: veinte veces más activo que el dietilestilbestrol, 100 a 200 veces más activo que la estrona y el estradiol. Presenta cualitativamente



todas las propiedades fisiológicas de los estrógenos. La toxicidad de este cuerpo es tan débil, que en la rata, la dosis estrógeno dintel es de 0.001 mg/kg del peso del animal y la dosis letal de 700 mg/kg. La proporción entre la dosis activa y la dosis letal es de 1/700.000.

El ácido B. D. fue introducido en terapéutica humana bajo la forma de bis-dehidrodoisynolato de metilo: y los primeros resultados obtenidos en la mujer fue-



ron publicados por WENNER y JOEL (24), después por JOEL (25). Este último autor señaló los buenos efectos terapéuticos obtenidos con el ácido B. D. y estimó que su actividad era semejante a la del estilbestrol. Existía pues una discordancia entre la actividad de este cuerpo en la rata y en la mujer, puesto que TSCHOPP lo había encontrado en los roedores 20 veces más activo que el estilbestrol.

JOEL insistió en la gran tolerancia del ácido B. D. y en las pocas manifestaciones tóxicas a las dosis en que es fisiológicamente activo.

Nosotros hemos estudiado personalmente, la acción estrogénica del ácido B. D. durante más de tres años. A 18 mujeres castradas se les ha controlado por frotis repetidos, y la sustancia ha sido administrada bajo las condiciones precisadas anteriormente, con

objeto de determinar la actividad de los estrógenos por medio del test vaginal.

Hemos podido verificar que el ácido B. D. posee todas las actividades fisiológicas de los estrógenos naturales, pero nuestras experiencias no nos han permitido hallar una actividad tan grande como la señalada por JOEL. Estimamos que el ácido B. D. es 3 a 5 veces menos activo por vía oral que el dietilestilbestrol. Por el contrario, posee la ventaja de ser notablemente bien tolerado, y que prácticamente jamás provoca manifestaciones tóxicas: náuseas o vómitos. Estos sólo aparecen cuando se utilizan dosis muy elevadas y aún así son transitorias, no durando más de dos a tres días y desapareciendo a pesar de continuar el tratamiento.

El ácido B. D. es pues un estrógeno de fácil manejo y si su actividad es menor que la del estilbestrol, es a la vez mejor tolerado, lo cual es de gran valor en los tratamientos de larga duración, particularmente en los trastornos de la menopausia natural o artificial.

EL ETINIL-ESTRADIOL

Descubierto por INHOFFEN y HOHLWEG (26), es un derivado del estradiol, caracterizado por la presencia de un radical acetilénico en la cadena fijada al carbón 17.

La primera publicación hecha por CLAUBERG y USTÜN (27), insistía en su gran actividad por vía oral, que lo hacía el estrógeno más activo entre todos los hasta entonces conocidos.

Fue después ampliamente estudiado en los Estados Unidos, primero por SALMON, GEIST, WALTER y MINTZ (28), quienes realizaron el primer estudio completo, y después por muchos otros investigadores entre los que citaremos WATSON (29), GROPER y BISKIND (30), SOULE (4), LYON (31), HARDING (32), WIESBADER y FILLER (33), BIRNBERG, LIVINGSTONES y KURZROK (34), JEFFCOATE, LISTER, HARGREAVES y ROBERTS (3).

Todos estos autores han insistido en la gran actividad del etinilestradiol por vía oral. Sus opiniones divergen en cuanto a su actividad relativa en relación con el estilbestrol, puesto que, para unos es sólo 5 veces más activo (HARDING) en tanto que, para otros es 50 veces más activo (JEFFCOATE).

Estas grandes divergencias proceden del hecho, que no han sido utilizados idénticos tests y que la precisión misma de los tests empleados está sujeta a crítica.

Hemos ensayado el etinil-estradiol en seis mujeres castradas. Los resultados han sido en conjunto bastante homogéneos. Con una dosis diaria de 0.05 mg, obtuvimos en 5 sujetos un frotis de acción estrógena completa en 14 días. Puede pues admitirse que el etinil-estradiol es aproximadamente 20 veces más activo que el estilbestrol administrado por vía oral y que el benzoato de estradiol por vía parenteral.

A las dosis activas, pueden observarse pequeños fenómenos de intolerancia: náuseas, vómitos, en un 10% de casos aproximadamente. Pero estas manifestaciones son transitorias y ceden si se administra el medicamento en agua bicarbonatada.

RESUMEN

Con el ácido B. D. y el etinil-estradiol poseemos por tanto derivados de estrógenos naturales activos por vía oral y fáciles de manejar.

El primero es relativamente poco activo, pero de fácil manejo, muy bien tolerado y da un gran margen de seguridad vis-a-vis de una sobre dosificación ocasional.

El segundo es muy activo, un poco menos bien tolerado y necesita una vigilancia mayor para evitar una sobredosis. Su acción parece ser un poco más constante que la del ácido B. D.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) FERIN, J.—*Revue Française de Gynecologie et d'Obstetrique*, 1942, t. 37, p. 237.
- 2) GREENHILL, J. P.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1942, t. 44, p. 475.
- 3) JEFFCOATE, T. N. A., ZISTER, U. M., HARGREAVES, B. and ROBERTS, H.—*Brit. Med. J.*, 6 Nov. 1948, p. 809.
- 4) SOULÉ, S. D.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1942, t. 44, p. 684.
- 5) VARANGOT, J.—*Hormonothérapie gynecologique*, 1 vol. Masson, ed. París, 1942.
- 6) PORTES, L. y VARANGOT, J.—*Ann. d'Endocrinologie*, 1942, t. 3, p. 239.
- 7) PORTES, L. y VARANGOT, J.—*Ann. d'Endocrinologie*, 1942, t. 3, p. 74.
- 8) SZARSKA, A.—*Ztscher. Geb. U. Gynak*, 1941, t. 122, p. 242.
- 9) FERIN, J.—*Gynecologie et Obstetrique*, 1946, t. 45, p. 79.
- 10) VARANGOT, J. y JEANDIDIER, H.—*Ann. d'Endocrinologie*, 1944, t. 5, p. 19.
- 11) PAPANICOLAU, G. N.—*Americ. I. Anat.*, 1933, t. 52, p. 519.
- 12) DE ALLENDE, I. L. C., SHORR, E. y HARTMANN, C. G.—*Contribution to Embryology*, 1943, t. 31, p. 1.
- 13) PAPANICOLAU, G. N. y SHORR, E.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1936, t. 31, p. 806.

- 14) SHORR, E.—*J. of the Mount Sinai Hosp.*, 1945, t. 12, p. 667.
- 15) FERIN, J.—*Ann. d'Endocrinologie*, 1945, t. 6, p. 213.
- 16) FERIN, J.—*Ann. d'Endocrinologie*, 1947, t. 8, p. 297.
- 17) LICHTWITZ, A. y FITOUSSI, M.—*Semaine des Hopitaux*, 1947, t. 23, p. 695 y 701.
- 18) LABATUT, L. H.—*These de Medecine*, París, 1946.
- 19) VARANGOT L. y LABATUT, L. H.—*Gynécologie et Obstetrique*, 1948, t. 47, p. 540.
- 20) PAPANICOLAU, G. N.—*Science*, 1942, t. 95, p. 438.
- 21) MCCORQUODAL, D. W., Thayer, S. A. y Doisy, E. A.—*J. Biol. Chem.*, 1933, t. 99, p. 327.
- 22) HEER, J. y MIESCHER, K.—*Helv. Chim. Acta*, 1944, t. 27, p. 156.
- 23) TSCHOPP, E.—*Schweiz Med. Wochenschr*, 1944, t. 74, p. 11.
- 24) WENNER, R. y JOËL, C. A.—*Experientia*, 1945, t. 1, p. 23.
- 25) JOËL, C. A.—*Schweiz. Med. Wocheuschr*, 1946, t. 76, p. 261.
- 26) INHOFF, H. H. y HOHLWEG, W.—*Naturwissench*, 1948, t. 26, p. 96.
- 27) CLAUBERG, C. y USTÜN, Z.—*Zentralu. Gynäkol.*, 1938, t. 62, p. 1745.
- 28) SALMON, U. J., GEIST, S. H., WALTER, R. y MINTZ, W.—*J. of Clin. Endocrinol.*, 1941, t. 1, p. 556.
- 29) WATSON, B. A.—*J. of Clin. Endocrinol.*, 1942, t. 2, p. 447.
- 30) GROPER, M. J. and BISKIND, G. R.—*J. of Clin. Endocrinol.*, 1942, t. 2, p. 703.
- 31) LYON, R. A.—*A. J. Obst. and Gynecol.*, 1944, t. 47, p. 532.
- 32) HARDING, F. E.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1944, t. 48, p. 181.
- 33) WIESBADER, H. y FILLER, W.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1946, t. 51, p. 75.
- 34) BIRNBERG, G. H., LIVINGSTONE, S. H., KURZROK, L. y SHERBER, D.—*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1947, t. 54, p. 855.

NMS Ginecología y obstetricia, 5ª ed.

512 pág. 1 tinta. 17.5 x 25.5 cm. Rústica. © 2005, McGraw-Hill.

ISBN 970-10-5706-6

AUTORES: MORGAN, Mark. MD. University of Pennsylvania Medical Center. Philadelphia, Pennsylvania. SIDDIGHI, Sam. MD. Loma Linda Medical Center. Loma Linda, California.

La serie **National Medical** (NMS) provee conocimientos actualizados sobre las principales especialidades médicas, enfocándose directamente a estudiantes interesados en las diferentes ramas clínicas, en un formato que permite no sólo un apoyo para el aprendizaje de los conceptos sino además la oportunidad de familiarizarse con las evaluaciones que tendrá que enfrentar para el examen de residencia.

En esta quinta entrega del NMS -ginecología y obstetricia- continúa su tradición de proporcionar la información en un esquema de fácil comprensión. Presenta los principios generales de la especialidad, que se refuerzan con información clínica relevante, ofreciendo a los lectores una perspectiva realista de la forma en que se presentan las pacientes.

Asimismo, agrega un nuevo capítulo sobre enfermedad mamaria benigna y ofrece los principios fundamentales para la detección de esta alteración. Se incluyen más de 200 preguntas de tipo USMLE en una sección de autoevaluación de conocimientos generales que resultan excelentes para la preparación del examen USMLE paso 2.

Un libro esencial para el estudio y recordatorio que no debe faltar en la biblioteca del residente o especialista.

Obstetricia de Williams, 22a ed.

1,600 pág. 1 tinta. 21 x 27.5 cm. Pasta suave © 2006, McGraw-Hill.

ISBN 970-10-5482-2

AUTOR: CUNNINGHAM, F. Gary. MD. Professor and Chairman, Department of Obstetrics & Gynecology. Beatrice & Miguel Elias Distinguished Chairman in Obstetrics & Gynecology, The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas. Chief of Obstetrics & Gynecology. Parkland Memorial Hospital. Dallas, Texas.

Un clásico indiscutible de la medicina especializada, la **Obstetricia de Williams** mantiene en esta 22ª edición su importante papel en la formación de obstetras. Se convierte así en una herramienta de gran utilidad para la actualización de los especialistas en su labor cotidiana.

El cuidado de la salud durante el embarazo y la atención adecuada de la culminación de éste representan factores cruciales para reducir de manera significativa los índices de mortalidad tanto de la madre como del neonato. Los constantes avances en esta materia se suman a este texto tradicional cuyas novedades permiten mantenerse a la vanguardia, gracias a la labor de las Maternal-Fetal Medicine Units Networks, grupo de unidades especializadas que ofrecen confianza y seguridad en la revisión que hacen de esta edición.

Asimismo, **Obstetricia de Williams** incluye nuevas ilustraciones de anatomía y fisiología pélvicas e importantes datos actualizados en el terreno de la placenta y sus anomalías, así como de la anestesia, en donde los cambios fueron notables con conocimientos esclarecedores sobre la enfermedad trofoblástica gestacional y embarazo ectópico, temas de gran actualidad que requieren de amplio control para aumentar la calidad de la ardua labor que representa la obstetricia.