



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 72, número 2, febrero 2004

EDITORIAL

51 **Un foro para la actualización continua**

Carlos Fernández del Castillo

ARTÍCULOS ORIGINALES

53 **Comparación de agonistas y antagonistas de GnRH en un programa de donación ovular**

Eric Saucedo de la Llata, María Rosa Moraga Sánchez, Víctor Batiza Reséndiz, Roberto Santos Haliscak, Pedro Galache Vega, Samuel Hernández Ayup

57 **Significado clínico de los resultados de laboratorio en las pacientes preeclámpticas**

María Luisa Peralta Pedrero, Ma. Antonia Basavilvazo Rodríguez, Agles Cruz Avelar, Silvia Sánchez Ambríz, María de los Ángeles Guzmán Ibarra, María del Carmen Martínez García

63 **Herpes zoster en mujeres embarazadas inmunocompetentes y su repercusión perinatal**

Gerardo Casanova Román, Jesús Reyna Figueroa, Ricardo Figueroa Damián, Javier Ortiz Ibarra

68 **Frecuencia, factores de riesgo y colonización vaginal por *Escherichia coli***

Alberto González Pedraza Avilés, Gabriela Sánchez Hernández, Raúl Efrén Ponce Rosas

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

76 **Antagonistas de la progesterona: aspectos bioquímicos, farmacológicos y utilidad clínica**

José Terán Dávila, Alejandro Teppa Garrán

HACE 55 AÑOS

85 **Alteraciones menstruales. Gráfica menstrual y terminología**

Lázaro Pavía Crespo



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volume 72, number 2, February 2004

EDITORIAL

- 51 **Aforum for the continuous upgrade**
Carlos Fernández del Castillo

ORIGINAL ARTICLES

- 53 **Comparison of GnRH agonists and antagonists in an ovular donation program**
Eric Saucedo de la Lata, María Rosa Moraga Sánchez, Víctor Batiza Reséndiz, Roberto Santos Haliscak, Pedro Galache Vega, Samuel Hernández Ayup
- 57 **Clinical significance of the laboratory determinations in preeclamptic patients**
María Luisa Peralta Pedrero, Ma. Antonia Basavilvazo Rodríguez, Agles Cruz Avelar, Silvia Sánchez Ambríz, María de los Ángeles Guzmán Ibarra, María del Carmen Martínez García
- 63 **Herpes zoster in immunocompetent pregnant women and their perinatal outcome**
Gerardo Casanova Román, Jesús Reyna Figueroa, Ricardo Figueroa Damián, Javier Ortiz Ibarra
- 68 **Frequency, risk factors and vaginal colonization due to *Escherichia coli***
Alberto González Pedraza Avilés, Gabriela Sánchez Hernández, Raúl Efrén Ponce Rosas

REVIEW ARTICLES

- 76 **Progesterone antagonists: biochemical and pharmacological aspects and clinical usefulness**
José Terán Dávila, Alejandro Teppa G

55 YEARS AGO

- 85 **Menstrual disorders. Menstrual graphic and terminology**
Lázaro Pavía Crespo



Editada por la Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia

Fundada por la Asociación Mexicana de la Ginecología y Obstetricia en 1945

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

EDITOR

Dr. Carlos Fernández del Castillo S.*

EDITOR ASOCIADO

Dr. Jorge Delgado Urdapilleta*

EDITOR COORDINADOR

Dr. Ernesto Castelazo Morales*

CONSEJO EDITORIAL

Dr. J. Trinidad González Gutiérrez
Dr. José Manuel Septién González
Dr. Víctor Espinosa de los Reyes

Dr. Juan Rodríguez Argüeyes
Dr. Carlos Mac Gregor SN
Dr. Samuel Karchmer K

Dr. Efraín Vázquez Benítez
Dr. Roberto Ahued Ahued
Dr. José Antonio Sereno Coló
Dr. Jesús Puente Tovar

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Jesús Leal del Rosal
(Chihuahua, Chih.)
Dr. Juan Antonio Bujáidar Bujáidar
Dr. Reynaldo Milla Villeda
(Durango, Dgo.)
Dr. Sergio Fajardo Dueñas
Dr. Oscar Flores Carreras
Dr. Emigdio Torres Fariás
Dr. Luis Carlos Uribe Ramírez
Dr. Armando Vera Torres
(Guadalajara, Jal.)
Dr. Jorge González Durazo
(Hermosillo, Son.)
Dr. Antonio Gutiérrez Gutiérrez
(León, Gto.)
Dr. José de Jesús Montoya Romero
(Mazatlán, Sin.)
Dr. Fernando Gasque López
(Mérida, Yuc.)
Dra. Judith Ablanado Aguirre
Dr. Alberto Alvarado Durán
Dr. Manuel Álvarez Navarro
Dr. Carlos Aranda Flores
Dr. Aquiles R. Ayala Ruíz
Dr. René Bailón Uriza
Dr. Héctor Hugo Bustos López
Dr. Francisco Cabral Castañeda

Dr. Guillermo Díaz Barreiro
Dr. Paolo Di Castro Stringher
Dr. Julio Fernández Alba
Dr. Ángel García Alonso
Dr. Salvador Gaviño Ambríz
Dr. Fco. Javier Gómezpedroso Rea
Dra. Patricia Grether González
Dr. Pablo Gutiérrez Escoto
Dr. Juan Carlos Hinojosa y Ríos
Dr. Francisco Ibargüengoitia Ochoa
Dr. Valentín Ibarra Chavarría
Dr. Sebastián Iris de la Cruz
Dr. Alberto Kably Ambe
Dr. Jorge Kunhardt Rasch
Dr. Roger Lara Ricalde
Dra. Teresita Leis Márquez
Dr. Mario López Llera
Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz
Dr. José Niz Ramos
Dr. Javier Ortiz Ibarra
Dr. Carlos Quesnel García-Benítez
Dr. Gilberto Ramírez Cueto
Dr. Armando Ramírez Torres
Dr. José Antonio Ruíz Moreno
Dr. Carlos Salazar López Ortíz
Dr. Carlos Sánchez Basurto
Dr. Guillermo Santibáñez Moreno

Dr. Javier Santos González
Dr. Luis Senties Cortina
Dr. Claudio Serviere Zaragoza
Dr. Luis Simón Pereira
Dr. Gilberto Tena Alavez
Dr. Rubén Tlapanco Barba
Dr. César Trejo Ramírez
Dr. Roberto Uribe Elías
Dr. José Edmundo Valdés Macho
Dr. José Efraín Vázquez Martínez de Velasco
Dr. Manuel Villalobos Román
Dr. Carlos Villanueva Díaz
(México, D.F.)
Dr. Carlos Félix Arce
Dr. Samuel Hernández Ayup
Dr. Pedro Tonda Ribo
(Monterrey, N.L.)
Dr. Norberto Plascencia Moncayo
(Querétaro, Qro.)
Dr. Antonio de Jesús Briseño Sainz
(San Luis Potosí)
Dr. David Antonio Nava Muñoz
(Tijuana B.C.)
Dr. Pedro Coronel Brizio
(Xalapa, Ver.)

*SOCIOS DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE EDITORES DE REVISTAS BIOMÉDICAS, A.C. (AMERBAC) Y MIEMBROS DE LA WORLD ASSOCIATION OF MEDICAL EDITORS (WAME).



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

AGRUPACIONES FEDERADAS

Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Monterrey, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Yucatán, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Guadalajara, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de "La Laguna", A.C.
Sociedad Potosina de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de León, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Tampico y Ciudad Madero, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tijuana, A.C.
Asociación Veracruzana de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Asociación Sinaloense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Colegio de Médicos Especialistas en Ginecología y Obstetricia del Estado de Chihuahua, A.C.
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Puebla, A.C.
Asociación Michoacana de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Asociación Veracruzana de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Monclova, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Juárez, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Nuevo Laredo, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia del Estado de México, A.C.
Asociación Tabasqueña de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad Oaxaqueña de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad Xalapeña de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Aguascalientes, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Córdoba y Orizaba, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Estado de Guerrero, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia del Noreste de Tamaulipas, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Saltillo, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Celaya, Gto., A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxtla Gutiérrez, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Toluca, A.C.
Sociedad Irapuatense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Ensenada, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Durango, A.C.
Sociedad Hidalguense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Asociación Victorense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Querétaro, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Mazatlán, Sinaloa, A.C.

Asociación de Gineco-Obstetricia de los Mochis, A.C.
Asociación Colimense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Sureste de Veracruz, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Piedras Negras, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxpan, Ver., A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Obregón, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Mayo, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Matamoros, Tamaulipas, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Quintana Roo, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de San Luis Río Colorado, Son., A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Morelos, A.C.
Asociación Vallartense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de la Costa de Chiapas, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Zacatecas, A.C.
Asociación Sudcaliforniana de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Campeche
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Tlaxcala, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Nayarit, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zamora, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia del Sur del Estado de Chihuahua, A.C.
Asociación de Ginecoobstetras Guasave-Guamúchil, A.C.
Sociedad Cuauhtemense de Ginecología y Obstetricia, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chilpancingo, Gro., A.C.
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Salamanca, A.C.
Asociación de Ginecoobstetras del Sur de Jalisco, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Cd. Valles y Zona Huasteca, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Río Verde, S.L.P., A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Guaymas, A.C.
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte de Sonora, A.C.
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Hermosillo, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Delicias, A.C.
Colegio de Ginecoobstetras de Uruapan, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Matehuala, A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Coatzacoalcas, A.C.
Colegio Ginecoobstétrico de Tehuacán, A.C.
Colegio Ginecoobstétrico de la Cuenca del Papaloapan, A.C.
Colegio Ginecoobstétrico del Norte del Edo. de Guerrero, A.C.
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Poza Rica, Ver., A.C.
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de los Altos de Jalisco, A.C.



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Federación Mexicana
de Ginecología y Obstetricia, A.C.

Fundada en 1960

Comité Ejecutivo
2003-2005

Dr.Dr. Javier Santos González
Presidente

Dr. Roberto Uribe Elías
Secretario

Dr. René Bailón Uriza
Tesorero

Vocales

Dr. Manuel Álvarez Navarro
Región I
Dr. Héctor Alejandro González
Región II
Dr. Enrique Soto Canales
Región III

Dr. José Gómez Alarcón
Región IV
Dr. Emigdio Torres Farías
Región V
Dra. C. Martha Acosta Velázquez
Región VI

Dr. Marco A. Fuentes Ocampo
Región VII

Afiliada a:



Federación Latino Americana
de Sociedades de
Obstetricia y Ginecología
FLASOG
Fundada en 1952



FIGO
The International Federation
of Gynecology and Obstetrics
Fundada en 1954

Indizada en: ARTEMISA, EMBASE CD/OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, EMBASE CD/PEDIATRICS, EXCERPTA MÉDICA, INDEX MEDICUS,
ÍNDICE MÉDICO LATINOAMERICANO, LILACS, MEDLINE, SCIENCE CITATION INDEX, ULRICH, EBSCO.



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Tarifas de suscripción anual 2004

Revista mensual

En la República Mexicana

Institucional (multilectores):	\$ 870.00
Personal:	\$ 850.00
Ejemplares ya publicados:	\$ 120.00

En el extranjero:

Institucional (multireaders):	\$ 160.00 dls.
Personal:	\$ 155.00 dls.

*La suscripción se puede iniciar en cualquier época del año
Precios sujetos a cambio

Toda correspondencia debe dirigirse al editor/At'n. Sra. Bertha Schoelly de Larrondo.
Ginecología y Obstetricia de México. Calle de Nueva York No. 38, Col. Nápoles, 03810 México, D.F. Tel. 5682-0156.

Realizada, comercializada y distribuida por Nieto Editores, SA de CV, Av. de las Tzinnias 10, col. Jardines de Coyoacán, México, DF, CP 04890. Tel.: 5678-2811, fax: 5679-6591. Impresa en: MPM, SA de CV, Manuel Sotero Prieto núm. 13, Circuito Científicos, Ciudad Satélite, Naucalpan, Estado de México, CP 53100.

Coordinación editorial: Evangelina Andraca Alcalá.

Suscripciones e informes

Sra. Bertha Schoelly de Larrondo
Calle de Nueva York No. 38, Col. Nápoles
Del. Benito Juárez, 03810, México, D.F.
Tels: 5682-0156, 5682-4823,
de 17:00 a 20:00 horas.
Fax: 5682 5601

Publicidad

Georgina González Tovar

Ejecutiva de ventas

Tel. 5678-2811.

Celular: 044-55-1047-16-45

E-mail: ggonzalez@nietoeditores.com.mx

Karla Armenta Tovar

Ejecutiva de ventas

Tel. 5678-2811.

Celular: 044-55-3077-47-54

E-mail: karmenta@nietoeditores.com.mx

FEDERACIÓN MEXICANA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Actividades regionales para el año 2004

REGIÓN	REUNIÓN	FECHA	SEDE	PRESIDENTE COMITÉ ORGANIZADOR
I	XI	JUNIO 23-25	MÉXICO, D.F.	DR. CARLOS QUESNEL GARCÍA BENÍTEZ Dirección: Baja California 311, Col. Hipódromo C.P. 61000, México, D.F. Informes e inscripciones: Tel. 01 (55) 5515 3668 • 01 (55) 5272 7209 Fax 01 (55) 5516 8158 Correo electrónico: amgo@prodigy.net.mx
II	XIII	MARZO 18-20	San Luis Río Colorado, Sonora	DR. HONORATO MEDRANO SAAVEDRA «Clínica Centro de Especialidades Médicas» Dirección: Av. Quino 12 y 13, P.B. Consultorio 101. Informes 01 (6535) 34 08 80 Correo electrónico: dmedrano@telnor.net
III	XII	ABRIL 22-24	Guasave-Guamúchil, Sinaloa	DR. CARLOS GUILLERMO YAC CASTRO Dirección: -Francisco I. Madero 719, Col. Centro, C.P. 81000, Guasave, Sinaloa Informes e inscripciones: 01 (68) 7872 0057
IV	XIV	MAYO 14-16	Matamoros, Tamaulipas	DRA. DELIA PATRICIA VILLAREAL DE LOS ÁNGELES Dirección Alhelies 38, entre calle Primera y Segunda, Col. Jardín, C.P. 87330, Matamoros, Tams. Informes: 01 (868) 8 12 56 74 01 (868) 8 13 03 84 Dr. Eduardo Castillo V. Correo electrónico: patyvillareal@prodigy.net.mx
V	XIII	ABRIL-MAYO 29-01	Uruapan, Michoacán	DR. RAFAEL ZARAGOZA ARRIAGA Dirección: Informes e inscripciones: Tel. 01 (452) 52 4 44 47 • 01 (452) 52 7 07 33, Dr. Rodríguez y 01 (452) 52 4 80 30, Dr. Sepúlveda)
VI	55° Congreso Mexicano	NOVIEMBRE 7-12	Veracruz, Veracruz	DR. ARMANDO E. CARRERA CERVÓN Dirección: Av. Hidalgo Sur 905, Col. Centro, C.P. 90300, Apizaco, Tlax. Informes e inscripciones: Tel. 01 (24) 14 17 21 22 Fax 01 (24) 14 17 28 88 Correo electrónico: acarrera@mail.medinet.mx
VII	XIII	JUNIO 17-19	OAXACA, OAXACA	DRA. LIDIA JAVIER HERNÁNDEZ Dirección: García Vigil 317, Col. Centro, C.P. 68000, Oaxaca de Juárez, Oax. Informes e inscripciones: 01 (951) 5 16 38 36 Fax 01 (951) 5 16 04 60



Un foro para la actualización continua

Ginecología y Obstetricia de México es, sin duda, el foro más conocido y de mayor alcance donde no sólo los ginecólogos y obstetras, sino también médicos de otras especialidades, ponen a la consideración de la comunidad médica de habla hispana sus experiencias y sus puntos de vista en relación con diversos aspectos de la atención de la salud y enfermedad de la mujer. Las páginas de nuestra revista no sólo son el testimonio de la evolución de nuestra especialidad sino un recurso valioso para la actualización médica continua. Así por ejemplo, un tema constante, como muchos otros en donde en la actualidad prevalece el interés en su estudio, es el de la infertilidad y sus variadas formas de abordarlo y tratarlo.

En esta edición se incluye un interesante artículo original que compara agonistas y antagonistas de GnRH en donde se destaca que han resultado exitosos en diferentes esquemas terapéuticos. En reproducción asistida, la elección de la paciente apta para indicarle antagonistas de la GnRH ha sido contradictoria, aunque algunos autores recomiendan su administración en pacientes con respuesta pobre.

Otro tema importante, motivo de un trabajo original incluido en este número es el del significado clínico de los resultados de laboratorio en las pacientes con preeclampsia.

Se incluye también un artículo de revisión sobre los antagonistas de la progesterona. Así mismo contiene un trabajo publicado en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MEXICO en el volumen IV, de julio y agosto del año 1949 de quien fue un destacado ginecólogo y apreciado maestro, el señor doctor Lázaro Pavía Crespo. Este trabajo es una verdadera lección magistral sobre las alteraciones menstruales. Si bien este artículo fue publicado hace 55 años, la clínica y semiología de los trastornos menstruales sigue siendo la misma. Sin duda, el ginecólogo y el obstetra actuales, sin darse cuenta, son proclives a la imagenología mediante el ultrasonido o la endoscopia. El artículo es muy valioso y por ello recomendamos su lectura.

DR. CARLOS FERNÁNDEZ DEL CASTILLO

Comparación de agonistas y antagonistas de GnRH en un programa de donación ovular

Eric Saucedo de la Llata, * María Rosa Moraga Sánchez, ** Víctor Batiza Reséndiz, **** Roberto Santos Haliscak, *** Pedro Galache Vega, *** Samuel Hernández Ayup ***

RESUMEN

Antecedentes: los agonistas y antagonistas de la GnRH se prescriben para evitar la ovulación prematura en ciclos de reproducción asistida.

Objetivo: comparar la eficacia de un agonista de la GnRH (acetato de leuprolide) con un antagonista de la GnRH (cetorelix) y valorarla con índices de gestación en pacientes en hiperestimulación ovárica incorporadas en un programa de donación ovular.

Material y métodos: estudio retrospectivo y comparativo de dos tratamientos para hiperestimulación ovárica. Se incluyeron 141 donadoras que ingresaron al programa de reproducción asistida y que recibieron cualquiera de los dos análogos de la GnRH: cetorelix a la dosis de 0.25 mg/día con inicio el sexto día del ciclo (51 pacientes) o acetato de leuprolide con inicio en la fase lútea tardía del ciclo previo (90 pacientes). La hiperestimulación ovárica se realizó con FSHr sola o con HMG/LHr. La GCH se administró cuando se encontraron mas de 3 folículos mayores de 18 mm y la aspiración folicular se efectuó 34 horas más tarde. La transferencia embrionaria se hizo entre los días 3 a 5.

Resultados: los grupos fueron homogéneos en edad ($p=0.142$), FSH en el día 3 ($p=0.115$), tipo de hiperestimulación ovárica y dosis total de gonadotropinas. No se encontraron diferencias significativas en número de folículos ($p=0.522$), concentraciones de estradiol el día de la GCH ($p=0.310$) e índices de fertilización ($p=0.177$). El número medio de óvulos aspirados y metafase II fue significativamente más bajo en el grupo de agonistas (12 vs 13.9 y 8.6 vs 11, respectivamente, $p=0.05$ y 0.007). No hubo diferencias significativas en índices de gestación e implantación de agonistas y antagonistas (52.2 vs 60.8% y 15.1 vs 18.3%, respectivamente, $p=0.327$ y 0.652).

Conclusiones: el gran número de óvulos metafase II y el adecuado resultado observado en las pacientes en las que se utilizó antagonista de GnRH demuestra que dicho medicamento no afecta la calidad ovular, embrionaria ó los índices de gestación. En programas de ovodonación, el antagonista cetorelix es una opción eficaz que ofrece mayor facilidad de administración del medicamento.

Palabras clave: antagonistas de GnRH, cetorelix, donación de óvulos, agonistas de GnRH.

Saucedo de la Llata, et al. Comparación de agonistas y antagonistas de GnRH en un programa de donación ovular. Ginecol Obstet Mex 2004; 72: 53-56.

ABSTRACT

Introduction: GnRH agonists and antagonists are utilized for avoiding premature ovulation in assisted reproductive cycles, (ART) this retrospective study was designed to compare both treatments in controlled ovarian hyperstimulation (HOC) in oocyte donors.

Material and methods: Between Jan99 and Mar03, 141 oocyte donors underwent ART receiving either 0.25 mg daily of a GnRH antagonist (Cetorelix) from day 6 of stimulation (51 patients) or a long protocol with a GnRH agonist (Leuprolide acetate) (90 patients.) FSHr alone or with HMG or LHr were employed for ovarian stimulation. hCG (Profasi, Serono) was administered when more than three follicles above 18 mm in diameter were observed, oocyte retrieval was performed 34 hours later. Embryo transfer was performed 3-5 days later.

Results: Both groups were homogeneous for age ($p=0.142$), day 3 FSH ($p=0.115$), type and total dose of gonadotrophins utilized. There were no significant differences in follicles number ($p=0.522$), oestradiol levels on the day of hCG ($p=0.310$) and fertilization rates ($p=0.177$).

The mean number of oocytes retrieved and metaphase II oocytes was significantly lower in GnRH agonist group, (12 vs. 13.9, $p=0.05$ and 8.6 vs 11; $p=0.007$) There was no statistical differences in pregnancy and implantation rates between agonist and antagonist groups (52.2% vs 60.8%, 15.1% vs 18.3%; $p=0.327$ y 0.652)

Conclusions: The high number of metaphase oocytes and the high pregnancy rate observed in the oocyte donors provide evidence that GnRH antagonist does not impair ovarian response, embryo quality or pregnancy rates. In oocyte donors cycles the GnRH antagonist is a valid alternative to GnRH agonist, providing the benefit of more flexibility in patient's scheduling.

Key words: GnRH antagonist, cetorelix, oocyte donation, GnRH agonist.

Saucedo de la Llata, et al. Comparative GnRH agonists and antagonist GnRH in a ovular donation. Ginecol Obstet Mex 2004; 72: 53-56.

Uno de los principales retos históricos de la reproducción asistida es la ovulación prematura ocasionada por la aparición temprana de un pico de hormona luteinizante (LH) que, de acuerdo con Rutherford, suele ocurrir entre 2 y 20% de los ciclos.¹ La indicación de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) para evitar dicho problema es, hoy en día, una práctica común en la mayor parte de los programas de reproducción en el mundo.²

Si bien el resultado de los agonistas de la GnRH (principalmente nafarelina y acetato de leuprolide) ha sido exitoso en diferentes esquemas terapéuticos, los antagonistas de la GnRH (cetorelix y ganirelix) ganan cada día más terreno debido a su mayor facilidad de administración. Sin embargo, existen publicaciones contradictorias respecto a su eficacia.^{3,4}

En reproducción asistida, la elección de la paciente apta para indicarle antagonistas de la GnRH ha sido contradictoria, aunque algunos autores recomiendan su administración en pacientes con respuesta pobre.⁵ En la bibliografía mundial existen pocas publicaciones que se refieran al uso de antagonistas de la GnRH en programas de donación ovular; es decir, en mujeres sin enfermedad ovárica.^{6,7}

OBJETIVO

Comparar la eficacia de un agonista de la GnRH (acetato de leuprolide) con un antagonista de la GnRH (cetorelix) y valorarla con índices de gestación en pacientes en hiperestimulación ovárica incluidas en programas de donación ovular.

* Coordinador de investigación.

** Ginecóloga residente en medicina reproductiva.

*** Director médico.

**** Coordinador clínico.

Instituto para el Estudio de la Concepción Humana. Monterrey, NL.

Centro de Ginecología y Obstetricia de Monterrey, SA.
Correspondencia: Dr. Eric Saucedo de la Llata

Recibido para publicación: FALTA
Aprobado: FALTA

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron, retrospectivamente, 141 parejas con esterilidad incorporadas en un programa de donación ovular del Instituto para el Estudio de la Concepción Humana (IECH) de Monterrey, NL, de enero de 1999 a marzo del 2003.

Las donadoras de óvulos se seleccionaron luego de una estricta valoración clínica, psicológica, hormonal e infecciosa. Todas recibieron un esquema de hiperestimulación ovárica con hormona folículo estimulante recombinante sola, con menotropinas o LH recombinante en dosis individualizadas para cada paciente. La inhibición hipofisiaria se logró con acetato de leuprolide que se administró durante la fase lútea tardía del ciclo previo o, bien, cetorelix a la dosis de 0.25 mg a partir del sexto día de la estimulación ovárica. Se hizo monitoreo del crecimiento folicular con ultrasonografía vaginal y determinaciones seriadas de estradiol sérico. Cuando se encontraron al menos tres folículos mayores de 18 mm se aplicaron 10,000 UI de GCH, y la aspiración folicular se efectuó 34 horas después.

Luego de la aspiración folicular se clasificaron los óvulos y, dependiendo de la cuenta total de motilidad del varón, se efectuó la inseminación o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV e ICSI, respectivamente). Se verificó el desarrollo embrionario y se realizó la transferencia embrionaria a la receptora 3 ó 5 días después de la aspiración.

Las receptoras recibieron un esquema de complementación estrogénica de dosis crecientes de valerianato de estradiol y en 20 de ellas se añadió acetato de leuprolide a la dosis de 0.1 mg a partir de la fase lútea tardía previa. Se decidió utilizar un análogo de la GnRH en las receptoras de óvulos que aún tenían función ovárica residual. En 121 receptoras de óvulos se utilizó, exclusivamente, terapia estrogénica. Se vigiló el desarrollo endometrial y se decidió la transferencia embrionaria cuando el grosor alcanzó al menos 8 mm. A partir del día de la aspiración ovular se inició la administración de progesterona como soporte lúteo en la receptora. Catorce días después de la transferencia se realizó una prueba inmunológica de embarazo y, posteriormente, valoración ultrasonográfica del saco gestacional.

Se utilizó el programa SPSS, versión 10.0, para

realizar el análisis estadístico por medio de la prueba de la t de Student o ji al cuadrado; se consideró diferencia significativa cuando se encontró una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se analizaron de manera retrospectiva 141 ciclos de reproducción asistida de un programa de donación ovular. Noventa ciclos correspondieron a pacientes en quienes se efectuó supresión hipofisiaria con acetato de leuprolide (grupo 1) y 51 en quienes se utilizó cetorelix (grupo 2).

La edad media de las pacientes fue de 27.43 años (± 3.7) y 26.39 años (± 4.4) para los grupos 1 y 2, respectivamente ($p = 0.142$). Tampoco se observaron diferencias en la FSH (5.2 y 4.8 UI), LH (3.4 y 3.2 UI) y estradiol basal (47.8 y 45.8 pg/mL) entre ambos grupos ($p = 0.115$, $p = 0.132$ y $p = 0.748$, respectivamente). La edad media del varón fue 39.9 años (± 5.9) vs 38.7 años (± 5.6) y de la receptora de 37.7 años (± 5.8) vs 36.2 años (± 5.3) para los grupos 1 y 2, respectivamente ($p = 0.190$ y 0.210) (cuadro 1).

Por lo que se refiere a la hiperestimulación ovárica, no se encontraron diferencias en tipo y dosis del medicamento utilizado ($p=0.148$). Si bien el día de la aplicación de la GCH las concentraciones de estradiol fueron mayores en el grupo de pacientes que recibieron agonistas (2651 ± 1649 vs 2323 ± 1767 pg/mL) no lo fue el número de folículos (12.62 ± 5.9 vs 13.31 ± 6.5). Ninguna de dichas diferencias mostró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.340$ y $p = 0.522$,

respectivamente). Por el contrario, la cantidad de óvulos obtenidos y el número de óvulos metafase II fue significativamente mayor en el grupo de pacientes suprimidas con cetorelix (12.06 ± 5.5 vs 13.92 ± 5.4 y 8.61 ± 5.1 vs 11.04 ± 5.0). $p = 0.05$ y $p = 0.007$, respectivamente. (Cuadro 1)

A pesar de la diferencia en la cantidad de óvulos metafase II entre ambos grupos, la cantidad de óvulos fertilizados no mostró diferencias (7.23 ± 4 vs 6.35 ± 3 , $p = 0.177$). Tampoco se encontraron diferencias entre el grosor endometrial de las receptoras de ambos grupos ($p = 0.340$), calidad de la transferencia embrionaria ($p = 0.120$) o tipo de catéter utilizado durante la misma ($p = 0.084$). (Cuadro 1)

Los índices de gestación (prueba de embarazo positiva), de embarazo clínico (con saco gestacional observado por ultrasonografía) y de implantación (II) (número de sacos gestacionales-número de embriones transferidos) de ambos grupos se analizan en el cuadro 2. De 90 pacientes en las que se utilizó acetato de leuprolide, 47 resultaron embarazadas (IG: 52.2%); 40 de dichas pacientes tuvieron embarazo clínico (IEC: 44.4%), con un índice de implantación, en este grupo, del 15.15%. En el grupo de cetorelix (CTX) 31 mujeres lograron el embarazo, de un total de 51 (IG: 60.8%); 24 mujeres tuvieron embarazo clínico (47.05%) con un índice de implantación del 18.3%. Si bien se obtuvo mayor índice de gestación, de embarazo clínico y de implantación en el grupo de CTX, dicha diferencia no llegó a ser significativa desde el punto de vista estadístico ($p = 0.327$, 0.766 y 0.652 , respectivamente).

Cuadro 1. Comparación de las características generales de pacientes con supresión hipofisiaria mediante acetato de leuprolide vs cetorelix en programa de ovodonación.

	Acetato de leuprolide (n=90)	Cetorelix (N=51)	p
Edad de la paciente	27.43 $\pm$ 3.75	26.39 $\pm$ 4.46	0.142
FSH (UI/L)	5.2 $\pm$ 1.2	4.8 $\pm$ 1.5	0.115
LH (UI/L)	3.4 $\pm$ 1.1	3.2 $\pm$ 0.9	0.132
Estradiol (pg/ml)	47.8 $\pm$ 37.6	45.8 $\pm$ 21.6	0.748
Edad de la receptora	37.76 $\pm$ 5.8	36.27 $\pm$ 5.3	0.190
Edad del varón	39.9 $\pm$ 5.9	38.7 $\pm$ 5.6	0.210
Longitud endometrial en receptora (mm)	9.01 $\pm$ 1.5	8.70 $\pm$ 1.5	0.340
Número de folículos.	12.62 $\pm$ 5.9	13.31 $\pm$ 6.5	0.522
Estradiol día GCH (pg/ml)	2651 $\pm$ 1649	2323 $\pm$ 1767	0.310
Número de óvulos	12.06 $\pm$ 5.5	13.92 $\pm$ 5.4	0.05
Número de óvulos metafase II	8.61 $\pm$ 5.1	11.04 $\pm$ 5.0	0.007
Número de óvulos fertilizados	7.23 $\pm$ 4	6.35 $\pm$ 3	0.177

COMENTARIO

Tanto los agonistas como los antagonistas de la GnRH evitan la ovulación prematura al inhibir la síntesis y secreción de LH, situación que los convierte en una herramienta muy útil para el tratamiento de las parejas que ingresan a programas de reproducción asistida.² Sin embargo, existen diferentes publicaciones que favorecen el uso de los antagonistas por no tener el efecto de “llamarada”, por no inducir resistencia ovárica y por ocasionar menor requerimiento de gonadotropinas durante la hiperestimulación.⁸

Kably-Ambe y sus colaboradores, en el primer informe de la literatura mexicana respecto al uso del cetrorelix en reproducción asistida demostraron, en un estudio prospectivo sin asignación al azar con 66 pacientes, igual eficacia de los antagonistas cuando se compararon con el agonista acetato de leuprolide. Estos investigadores demostraron que las mujeres con supresión hipofisiaria con antagonista tuvieron menor concentración de estradiol sérico el día de la aplicación de la GCH; sin embargo, se obtuvo la misma cantidad de folículos y óvulos, así como el mismo índice de gestación e implantación para ambos grupos de pacientes.⁹

Ricciarelli, en un estudio con 41 donadoras de óvulos en el que comparó acetato de leuprolide con cetrorelix, no encontró diferencias significativas en cuanto a cantidad de óvulos, óvulos metafase II ó índice de gestación.⁶ Thong publicó su experiencia en el manejo de ocho donadoras de óvulos con cetrorelix y el logro de cuatro embarazos (50%).⁷

El estudio que aquí se comunica demuestra, de manera retrospectiva, las diferencias en los resultados de un programa de ovodonación cuando a las pacientes se les realiza supresión hipofisiaria con agonistas o con antagonistas de la GnRH. De acuerdo con diferentes autores, las pacientes que recibieron cetrorelix mostraron menor concentración sérica de estradiol el día de la aplicación de la GCH; sin embargo, este grupo demostró mayor cantidad de óvulos metafase II y una misma cifra de óvulos fertilizados sin que hubiera diferencias significativas en índices de embarazo.

Puesto que no hay diferencias significativas en los resultados reproductivos, al compararlos con estos dos

análogos de la GnRH, es conveniente insistir en las bondades de los antagonistas, como la mayor facilidad de administración, menor resistencia ovárica y requerimiento menor de gonadotropinas durante la hiperestimulación ovárica.^{3,4}

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados del estudio que aquí se comunica, el mayor número de óvulos metafase II y el mejor índice de gestación e implantación que se obtuvieron en pacientes que ingresaron a un programa de ovodonación y en quienes se utilizó cetrorelix como supresión hipofisiaria, demuestran que los antagonistas son una opción favorable en programas de reproducción asistida.

REFERENCIAS

1. Rutherford AJ, Subak-Samph RJ, Dawson KJ. Improvement of in vitro fertilization after treatment with buserelin, an agonist of luteinising hormone releasing hormone. *Br Med J* 1988; 295:1765-68.
2. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, et al. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according with the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000; 15: 1015-20.
3. Fluker M, Grifo J, Leader A, et al. The North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001; 75: 38-45.
4. Kol S. GnRH antagonist in ART: lower embryo implantation? *Hum Reprod* 2000; 15:1881-82.
5. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, et al. Comparison of agonistic flare-up protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 868-70.
6. Ricciarelli E, Sánchez M, Martínez M, et al. Impact of the gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation cycles. *Fertil Steril* 2003; 79: 1461-63.
7. Thong KJ, Young PY, Menezes Q. The administration of the GnRH antagonist, cetrorelix, to oocyte donors simplifies oocyte donation. *Hum Reprod* 2003; 18:1256-58.
8. De Jonge D, Macklon NS, Fauser BC. A pilot study involving minimal ovarian stimulation for in vitro fertilization: extending the “follicle-stimulating hormone window” combined with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril* 2000; 73: 1051-54.
9. Kably-Ambe A, Ruiz AJ, Baptista AA, et al. Uso de antagonistas de GnRH (cetrorelix) en reproducción asistida: primer informe en la literatura mexicana. *Ginecol Obstet Mex* 2002; 70: 424-30.

Significado clínico de los resultados de laboratorio en las pacientes preeclámpicas

María Luisa Peralta Pedrero, * Ma. Antonia Basavilvazo Rodríguez, ** Agles Cruz Avelar, *** Silvia Sánchez Ambríz, **** María de los Ángeles Guzmán Ibarra,¹ María del Carmen Martínez García²

RESUMEN

Objetivo: determinar el significado clínico y diferentes puntos de corte de las pruebas de laboratorio usadas con más frecuencia en pacientes preeclámpicas con diagnóstico reciente.

Material y métodos: estudio transversal, comparativo, para evaluar una prueba diagnóstica. Muestreo no probabilístico. Tamaño de la muestra calculado en 400 pacientes. Los criterios de clasificación utilizados fueron los establecidos por el American College of Obstetricians and Gynecologists. El personal que efectuó las determinaciones de laboratorio fue cegado en relación con el grupo al que pertenecía cada paciente.

Resultados: se incluyeron 192 pacientes sin preeclampsia, 63 con preeclampsia leve y 153 con preeclampsia severa. El hematocrito, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, aminotransferasa de aspartato, aminotransferasa de alanina y bilirrubinas no tuvieron diferencias significativas. La cantidad de plaquetas tuvo pobre sensibilidad. La deshidrogenasa láctica tiene sensibilidad del 71% (IC_{95%} 65-85), especificidad del 74% (IC_{95%} 68-80), cociente de probabilidad positivo 2.7 y negativo 0.4 (razón de máxima verosimilitud). El ácido úrico tiene sensibilidad del 75% (IC_{95%} 69-81) y especificidad del 79 (IC_{95%} 73-85), cociente de probabilidad positivo de 3.5 y cociente de probabilidad negativo de 0.3. La creatinina sérica tiene sensibilidad del 81% (IC_{95%} 76-86) y especificidad del 60% (IC_{95%} 53-67), cociente de probabilidad positivo de 2 y cociente de probabilidad negativo de 0.3.

Conclusiones: la determinación del ácido úrico, creatinina y deshidrogenasa láctica es útil para el diagnóstico de preeclampsia y para evaluar su gravedad. La cuenta de plaquetas no es útil para el diagnóstico, sólo para evaluar la gravedad. El tiempo de protrombina es útil para evaluar la gravedad, sólo en pacientes con trombocitopenia.

Palabras clave: preeclampsia, diagnóstico, laboratorio, pruebas diagnósticas.

Peralta Pedrero ML, et al. Significado clínico de los resultados de laboratorio en las pacientes preeclámpicas. Ginecol Obstet Mex 2004; 72: 57-62.

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical significance and optimal cutting points of laboratory tests more frequently used in patients with pre-eclampsia of recent diagnosis.

Materials and methods: We made an analytic cross-sectional study for evaluation of diagnostic test. Non probabilistic sampling. Sample size 400 patients. We used the American College of Obstetricians and Gynecologists criteria as gold standard. Laboratory personnel was blinded to the clinical classification of the patients.

Results: We studied 192 patients without pre-eclampsia, 63 with mild and 153 with severe pre-eclampsia. Hematocrits, prothrombin time, partial thromboplastin time, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and bilirubins did not show significant differences among groups. Platelets counting showed low sensitivity. Lactic dehydrogenase showed 71 % sensitivity (65-85 CI_{95%}), specificity 74 % (68-80 CI_{95%}) positive likelihood ratio 2.7 and negative 0.4. Uric acid showed sensitivity of 75% (69-81 CI_{95%}) specificity 79 % (73-85 CI_{95%}) positive likelihood ratio of 3.5 and negative of 0.3. Seric creatinine with sensitivity of 81%(76-86 CI_{95%}) specificity of 60% (53-67 CI_{95%}) positive likelihood ratio of 2 and negative of 0.3.

Conclusions: Seric uric acid, seric creatinine and lactic dehydrogenase are useful for diagnosis and severity classification of pre-eclampsia. Platelets counting is not useful for diagnosis but is useful for severity classification. In patients with thrombocytopenia prothrombin time is useful for severity classification.

Key words: pre-eclampsia, diagnosis, laboratory tests, diagnostic tests.

Peralta Pedrero ML, et al. Clinical significance of the laboratory determinations in preclampsic patients. Ginecol Obstet Mex 2004; 72: 57-62.

Los criterios para el diagnóstico de preeclampsia son la hipertensión y la proteinuria en pacientes con 20 ó más semanas de gestación; sin embargo, los organismos internacionales especializados en el área establecen que, en pacientes con preeclampsia o sospecha de la misma, se debe determinar la biometría hemática completa, la cantidad de plaquetas, creatinina sérica, ácido úrico, bilirrubinas, albúmina sérica y uroanálisis.^{1,2} Es frecuente que se determine en estas pacientes el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina.³ Se supone que estas pruebas son útiles para el diagnóstico de preeclampsia y para evaluar su gravedad; sin embargo, no se ha demostrado hasta el momento su utilidad real: sensibilidad, especificidad, valores predictivos y puntos de corte por curvas de receptor operativo.⁴

Durante la preeclampsia, la trombocitopenia es la alteración hematológica más frecuente (29%); rara vez se relaciona con hemorragias maternas; sin embargo, a pesar de esto, cantidades inferiores a 100,000 células por mm³ se consideran un signo de gravedad de la enfermedad.⁵ El tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina se han reportado prolongados, acortados o sin alteración durante la preeclampsia y eclampsia.^{6,7}

Las anormalidades de la función hepática ocurren en 20 al 30% de los embarazos complicados con preeclampsia. La función hepática alterada se manifiesta con elevación de transaminasas casi siempre superiores a las 350 U/L. El 25% de las pacientes

preeclámpticas leves, 50% de las severas y 84% en eclámpticas tienen concentraciones aumentadas de estas enzimas. Sin embargo, no existe acuerdo unánime en cuanto a límites normales de aminotransferasa de aspartato y aminotransferasa de alanina durante la gestación, aunque quizá sean inferiores en mujeres embarazadas que en no embarazadas debido a la hemodilución.^{8,9}

Durante el embarazo, la función renal aumenta 35 a 50%, por lo que las concentraciones normales de creatinina durante la gestación son inferiores a 0.8 mg/dL.¹⁰

En la preeclampsia, el incremento sérico de ácido úrico parece deberse al decremento en su depuración; esta elevación se considera de utilidad en el diagnóstico diferencial con hipertensión crónica, pues en ésta no se eleva, excepto en los casos terminales. Las concentraciones de ácido úrico de 6.3 mg/dL o más, son indicios significativos de toxemia. Su elevación antecede con una semana la existencia de hipertensión y proteinuria. La hiperurisemia ensombrece el pronóstico del producto. Está calculado que la determinación del ácido úrico tiene una sensibilidad del 93% y especificidad del 86% para embarazos múltiples; no se ha determinado para embarazos únicos. En 1960 se demostró que en el embarazo complicado con preeclampsia las concentraciones de ácido úrico están elevadas y que además del poder diagnóstico tienen poder pronóstico en cuanto a resultados maternos y fetales.¹¹

En la actualidad, se carece de datos suficientes que permitan evaluar la utilidad real y calcular la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de máxima verosimilitud (cociente de probabilidad) y curvas del receptor operativo para las pruebas de laboratorio mencionadas. Es necesario evaluar la utilidad de estas determinaciones de laboratorio para definir la gravedad de la preeclampsia.

El objetivo de este estudio es determinar la utilidad diagnóstica y pronóstica de gravedad y de las determinaciones de laboratorio que con más frecuencia se solicitan en la paciente con preeclampsia.

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se realizó en el Hospital de Ginecología y

* Médico familiar, maestra en ciencias. Unidad de Medicina Familiar núm. 93, IMSS.

** Ginecoobstetra. Hospital de Ginecología y Obstetricia núm. 3, Centro Médico La Raza, IMSS.

*** Médico cirujano. Jefa del departamento de Coordinación de Programas Académicos. División de Estudios de Posgrado e Investigación, UNAM.

**** Ginecoobstetra. Hospital de Ginecología y Obstetricia núm. 3, Centro Médico La Raza, IMSS.

¹ Médico familiar. Unidad de Medicina Familiar núm. 2. IMSS.

² Pediatra. Maestra en ciencias. Unidad de Investigación Epidemiológica. Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI. IMSS. El estudio se realizó en el Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico La Raza, IMSS.

Correspondencia: Dra. María Luisa Peralta Pedrero. Boulevard de los Dioses Manzana 319, lote 13, colonia Ciudad Azteca, primera sección. Ecatepec de Morelos, Estado de México. E-mail: luisaperalta@netscape.net

Recibido: 19 de septiembre, 2003. Aceptado: 29 de enero, 2004.

Obstetricia Número 3 del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social de enero a diciembre del año 2000. El diseño fue transversal, comparativo, para evaluar una prueba diagnóstica.

Criterios de inclusión. Pacientes embarazadas con 20 ó más semanas de gestación que acudieron por primera vez a consulta externa y de reciente ingreso al área de hospitalización de ginecoobstetricia.

El diagnóstico de preeclampsia leve se hizo con base en la existencia de hipertensión (tensión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg, con IV ruido de Korotkof, con esfigmomanómetro único de columna de mercurio y previa calibración técnica adecuada), proteinuria por tira reactiva confirmada mediante determinación de proteínas en orina de 24 horas (mayor o igual a 300 mg/día). La gravedad se determinó por la existencia de tensión arterial mayor o igual a 160/110 mmHg, proteinuria mayor de 5 g/24 horas.

Las pacientes no preeclámpticas con tensión arterial menor a 140/90 mmHg y sin proteinuria (con dos muestras de más de 24 horas de diferencia con tira reactiva).

Criterios de exclusión. Pacientes de terapia intensiva y urgencias, con antecedentes de hepatopatías, insuficiencia renal y diabetes mellitus.

Criterios de eliminación. Pacientes en quienes no se efectuaron las pruebas de laboratorio completas.

Muestreo. No probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra. Se calculó con la fórmula para comparación de medias, con desviación estándar de cada determinación de laboratorio y se incluyó el mayor tamaño

de muestra. Con confianza del 95% y potencia del 90%.

$$(Z\alpha - Z\beta)\sigma$$

$$n = 2$$

$$\mu_1 - \mu_2$$

n= 200 por grupo (preeclámpticas y no preeclámpticas)

El personal que analizó las muestras de laboratorio desconocía el diagnóstico de las pacientes. Las determinaciones de deshidrogenasa láctica, transaminasas, ácido úrico, creatinina y bilirrubinas se realizaron previa calibración y evaluación de consistencia mediante espectrofotómetro marca Monarca, con absorbancia de 200 a 520 nm. Las plaquetas y el hematócrito mediante frotis y conteo. Los tiempos de coagulación se obtuvieron con método manual.

Para evaluar el perfil hematológico se determinó el hematócrito (HCTO) y la cuenta de plaquetas. De la coagulación, se determinaron el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPT). Como pruebas de función hepática se determinaron: aminotransferasa de aspartato (AST) y aminotransferasa de alanina (ALT), deshidrogenasa láctica (DHL) y bilirrubinas (BI, BD); como pruebas de función renal se determinó la creatinina sérica (CRS) y el ácido úrico (AU).

Análisis estadístico. Para describir las variables cuantitativas de distribución normal se utilizó media y desviación estándar, para las que presentaron distribución diferente a la normal mediana y rango

Cuadro1. Determinaciones de laboratorio sin diferencias clínicas o estadísticamente significativas

	No pre-eclámpticas N = 192	Pre-eclámpticas leves N = 63	Pre-eclámpticas severas N = 153	P
HCTO X±DE	36±3	37±7	37±6	0.14*
T de P X±DE	13±12	12±11	13±14	.07*
TPT X±DE	31±19	35±34	31±17	.06*
BI Md ± Ri	.20±.2	.30±.3	.30±.4	.000**
BD Md ± Ri	.20±.1	.20±.1	.20±.3	.038**
ALT Md ± Ri	13±8	17±13	17±16	.000**
AST Md ± Ri	30±10	40±16	40±20	.000**

HCTO: hematócrito, T de P: tiempo de protrombina. TPT: tiempo parcial de tromboplastina. BI,BD: bilirrubina indirecta, directa. ALT: aminotransferasa de alanina. AST: aminotransferasa de aspartato.

X: promedio. Md: mediana. DE: desviación estándar. Ri: rango intercuartílico.

*Análisis de variancia unifactorial (paramétrico).

**Análisis de variancia unifactorial por rangos de Kruskal-Wallis

intercuartílico y para las variables cualitativas proporciones. Para comparar las medias de los tres grupos de estudio se efectuó análisis de variancia paramétrica o de libre distribución, dependiendo de las características de las distribuciones obtenidas. Se calcularon intervalos de confianza para sensibilidad y especificidad.

RESULTADOS

El promedio de edad de las pacientes no preeclámpticas y preeclámpticas fue de 28 ± 6 años y el promedio de edad gestacional fue de 34 ± 4 y 31 ± 6 semanas de gestación, respectivamente.

No se encontraron diferencias clínicas o estadísticamente significativas entre el grupo de no preeclámpticas, preeclámpticas leves y severas en cuanto a valores de: hematócrito, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, aminotransferasa de alanina y aminotransferasa de aspartato (cuadro 1).

En pacientes con trombocitopenia, el tiempo de protrombina promedio en no preeclámpticas fue de 16.8 y en preeclámpticas de 12.2 ($p = 0.04$); el tiempo de tromboplastina parcial fue de 29.8 y 35.6, respectivamente ($p = 0.22$).

Se encontraron diferencias clínicas y estadísticamente significativas entre los tres grupos en DHL, plaquetas, ácido úrico y creatinina (cuadro 1).

La DHL mayor de 170 U/L tiene sensibilidad del 71% (IC_{95%} 65-81) y especificidad del 74% (IC_{95%} 68-80) y CPP de 2.7 y CPN de 0.39.

La plaquetopenia con menos de 150 mil mm^3 tiene sensibilidad del 29% ($\text{IC}_{95\%}$ 23-35) y especificidad del 90% ($\text{IC}_{95\%}$ 86-94). Si se utiliza el punto de corte a menos de 100 mil, la sensibilidad es del 7% ($\text{IC}_{95\%}$ 0.22-34) y la especificidad del 98% ($\text{IC}_{95\%}$ 97-99), cociente de probabilidad positivo de 2.9 y negativo de 0.79, respectivamente.

La concentración de ácido úrico mayor de 4.5 mg/dL tiene sensibilidad del 75% (IC_{95%} 69-81) con especificidad del 79% (IC_{95%} 73-85), cociente de probabilidad positivo de 3.5 y negativo de 0.32.

Se consideró positiva la concentración de creatinina mayor de 0.80 mg/dL. Tienen sensibilidad del 81% ($C_{95\%}$ 76-86) y especificidad del 60% ($IC_{95\%}$ 53-67), con cociente de probabilidad positivo de 2 y negativo de 0.30.

El área bajo la curva del receptor operativo del ácido úrico, creatinina y DHL, fue similar; el área ocupada por la cuenta de plaquetas fue mucho menor (figuras 1 y 2).

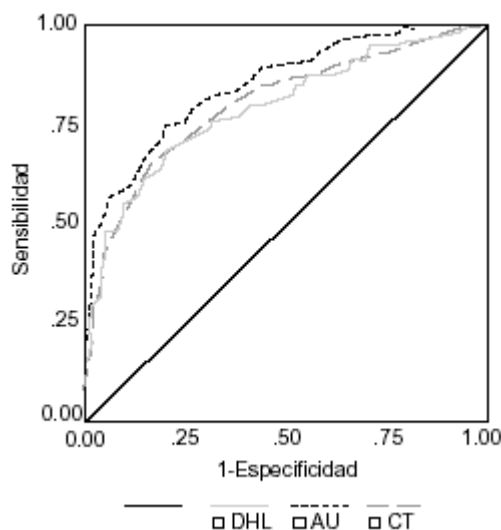


Figura 1. DHL: deshidrogenasa láctica (área bajo la curva 0.79 p=0.000). AU: Ácido úrico (área bajo la curva 0.85 p=.000). CT: creatinina (área bajo la curva 0.80 p=0.000).

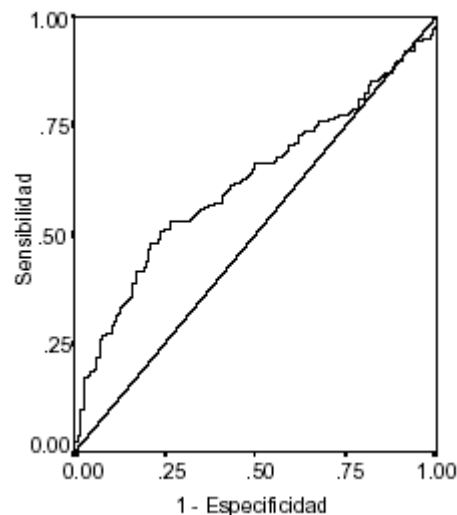


Figura 2. Cuenta de plaquetas (área bajo la curva 0.62 p=.000).

DISCUSIÓN

Para la correcta interpretación de los resultados de laboratorio es necesario considerar los cambios fisiológicos debidos a la gestación, por lo cual se incluyó un grupo control sin preeclampsia.

Por ahora, se acepta la hemoconcentración y la tendencia a la hipercoagulabilidad en la preeclampsia, por lo cual el hematócrito, el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina se determinan en las pacientes en quienes se sospecha o diagnostica preeclampsia; sin embargo, no existe suficiente sustento científico, pues los resultados publicados son contradictorios.¹²⁻¹⁴ Los valores de hematócrito, TP y TPT obtenidos de la muestra de los tres grupos no mostraron diferencias significativas. Nuestros resultados concuerdan con Kramer en que el tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina sólo tienen indicación para evaluar la gravedad del síndrome y que, por lo tanto, sólo deben indicarse en pacientes en quienes se haya demostrado la plaquetopenia.¹⁵⁻¹⁷ En la muestra sí hay diferencia estadísticamente significativa en TP, menor en pacientes preeclámpticas si se analiza sólo a las pacientes con trombocitopenia.

Aunque el aumento de transaminasas hepáticas y la deshidrogenasa láctica son criterios que apoyan al diagnóstico de síndrome de Hellp, en la preeclampsia se han documentado incrementos menos pronunciados y se dice que se relacionan con su gravedad; sin embargo, existe gran variación en los promedios reportados. En este trabajo de investigación, las transaminasas no mostraron diferencias entre las mujeres con preeclampsia y las mujeres sin ésta. En cambio, la deshidrogenasa láctica mostró como mejor punto de corte concentraciones superiores a 170 U/L, con lo cual se puede identificar al 71% de las preeclámpticas, con certeza aceptable de casi 3 a 1. El mínimo nivel publicado como útil para el diagnóstico de síndrome Hellp es mayor a 180 U/L. Sin embargo, las concentraciones más aceptadas para esto son 600 U/L.¹⁸

Menos frecuente es el aumento de bilirrubinas en la preeclampsia, aunque se ha reportado en alrededor de 3.6 mg/dL. La determinación de la bilirrubina no es útil para el diagnóstico debido a que casi no se altera

durante la preeclampsia, lo que coincide con nuestros resultados.¹⁹

Se refiere que la trombocitopenia se encuentra, aproximadamente, en 20% de los casos de preeclampsia, y que su gravedad se relaciona con la gravedad de la misma.^{20,21} En la muestra encontramos una frecuencia en la preeclampsia leve del 19% y en la severa del 31%, lo cual indica que es útil para evaluar la gravedad, pero no es útil para el diagnóstico, lo que se comprueba por la pequeña área bajo la curva del receptor operativo (figura 2). Sin embargo, en los pocos casos en que se encuentra su certeza es aceptable, ya que de cada cuatro pacientes con plaquetopenia (menos de 150 mil plaquetas) sólo una será un falso positivo.

El incremento del ácido úrico en pacientes con preeclampsia parece deberse, inicialmente, a decremento de la depuración en los túbulos renales de uratos y, posteriormente, a alteración glomerular. Desde el decenio de 1960, en el siglo pasado, se sospecha que la determinación del ácido úrico sérico podría ser de utilidad en la evaluación de la gravedad de la preeclampsia. Hill hace una recopilación de estudios desde 1941 a 1978 incluyendo resultados de ocho investigaciones con reportes de concentraciones de ácido úrico en pacientes control 2.8 a 4.3 mg/dL, preeclampsia leve 4.0 a 5.5 mg/dL y en preeclampsia severa 4.8-7.8.^{22,23} En México, en el año 2000, se propuso nuevamente como marcador bioquímico diagnóstico y pronóstico de gravedad, pues la elevación del ácido úrico antecede a la aparición de proteinuria;²⁴ también se ha propuesto como marcador diagnóstico de preeclampsia en embarazos gemelares.²⁵ Nuestros resultados son congruentes con lo antes expuesto: encontramos que en concentraciones de 4.6 mg/dL o más, el ácido úrico es útil para el diagnóstico de este síndrome pues permite reconocer al 75% de las mujeres con preeclampsia. En cuanto a su certeza, de acuerdo con el cociente de probabilidad, podemos decir que de cada nueve pacientes con más de 4.5 U/L de ácido úrico, sólo dos serán falsos positivos. Se corroboró también su utilidad como marcador pronóstico de gravedad ya que las concentraciones promedio que presentaron las pacientes con preeclampsia severa son similares a las reportadas en la bibliografía; y en comparación con las concentraciones de pacientes sin preeclampsia y con preeclampsia leve se observa efecto de dosis respuesta.

La concentración de creatinina sérica no se ha propuesto como criterio diagnóstico; sin embargo, en la muestra se observó que su utilidad es similar a la del ácido úrico (figura 1). Permite identificar al 81% de las preeclámpsicas, con certeza de 2 a 1, con un punto de corte de 0.80 mg / dL.

Las concentraciones de ácido úrico, la creatinina y la deshidrogenasa láctica son inferiores en las embarazadas sin preeclampsia, pero aumentan conforme mayor es la gravedad. La cantidad de plaquetas es mayor en embarazadas sin preeclampsia y disminuyen según el incremento de la gravedad del cuadro. Por todo esto, estas cuatro determinaciones de laboratorio son de utilidad para evaluar la gravedad del síndrome. Sin embargo, es importante recordar que 68% de las pacientes con preeclampsia severa tienen más de 150 mil plaquetas, 22% ácido úrico menor a 4.6 mg / dL, y 17% creatinina de 0.8 ó menos. En estas pacientes la gravedad del síndrome se tendrá que evaluar con otros marcadores (cuadro 3).

Por lo anterior, puede concluirse que de las pruebas de laboratorio usadas con más frecuencia en las pacientes preeclámpsicas, las de mayor utilidad para el diagnóstico son la determinación de ácido úrico, lactato deshidrogenasa y creatinina. Estas pruebas no son costosas y se realizan en laboratorios sin gran complejidad.

Otro aspecto de interés es la necesidad de establecer nuevos puntos de corte para estas determinaciones de laboratorio, específicas para la mujer embarazada.

REFERENCIAS

- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183: S1-S22.
- Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Management of hypertension in pregnancy: Executive summary. *Med J Aust* 1993; 158:700-2.
- Barron W, Heckerling P, Hibbard JU, Fisher S. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:364-70.
- Sibai B. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1-5.
- Socol ML, Weiner CP, Louis G, Rehnberg, Rossi E. Platelet activation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:494-97.
- Martínez AE, Angulo VA, Vargas GA, González OM. Alteraciones de coagulación en la paciente eclámpsica. *Ginecol Obstet Mex* 1990; 58:211-15.
- Costero C. Hepatopatías del embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 1993; 61:66-71.
- Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in toxemia of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1138-44.
- Girling JC, Smith JH. Liver function test in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 246-50.
- Wallach J. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. 6ª ed. México: Masson, 1996.
- Dekker GA, Sibai BM. Primary, secondary and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 20: 209-12.
- ACOG Technical Bulletin. Hypertension in pregnancy. No. 219-January 1996. Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53:175-83.
- Zamorsky M, Green L. NHBPEP Report on High Blood Pressure in Pregnancy: a summary for Family Physicians. *Am Fam Physician* 2001; 64:263-70.
- Rodríguez GD, Velarde IR. Preeclampsia severa y síndrome de Hellp. *Ginecol Obstet Mex* 1995; 63:325-29.
- Chavarría ME, González G, Lara GA, et al. Concentración plasmática de indicadores bioquímicos en la preeclampsia-eclampsia y su asociación con la gravedad de la patología. *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68:385-93.
- Kramer RL, Izquierdo LA, Glison GJ, Curet LB, Qualls CR. "Preeclampsic Labs" for evaluating hypertension in pregnancy. *J Reprod Med* 1997; 42:223-28.
- Leduc L, Wheeler J, Kirshon B, Mitchell P, Cotton D. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992; 79:14-18.
- Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magna EF, Terrone DA, Blake P. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1373-84.
- Freund G, Arvan D. Clinical biochemistry of preeclampsia and related liver diseases of pregnancy a review. *Clin Chim Acta* 1990; 191:123-52.
- Martin NJ, May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart BK, Blake PG. Early risk assessment of severe preeclampsia: Admission battery of symptoms and laboratory test to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1407-14.
- Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 744-49.
- Hill LM. Metabolism of uric acid in normal and toxemic pregnancy. *Mayo Clin Proc* 1978; 53:743-51.
- Lind T, Godfrey A, Outun H. Changes in serum uric acid concentrations during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:128-32.
- Méndez-Velarde FA, Salceda-Pérez MA, Castillo-Ortega MM, et al. Valor pronóstico del ácido úrico en pacientes preeclámpsicas. *Bol Clin Hosp Edo Son* 2000; 17:6-9
- Hsu Ch, Chung YK, Leel S, Cou Kent, Copel JA. Maternal serum uric acid levels in preeclamptic women with multiple gestations. *Am J Perinat* 1997; 14:613-17.

Herpes zoster en mujeres embarazadas inmunocompetentes y su repercusión perinatal

Gerardo Casanova Román,* Jesús Reyna Figueroa,* Ricardo Figueroa Damián,* Javier Ortiz Ibarra*

RESUMEN

Con la finalidad de conocer las características demográficas y de presentación en embarazadas con cuadro clínico de herpes zoster y de investigar complicaciones maternas o neonatales consecutivas a la infección durante la gestación, se realizó un estudio prospectivo y descriptivo en el que se incluyeron pacientes a quienes se diagnosticó herpes zoster en el departamento de infectología e inmunología perinatal del Instituto Nacional de Perinatología entre 1994 y 2002.

Se atendieron 17 pacientes a quienes se hizo seguimiento clínico y ultrasonográfico con el fin de descartar complicaciones maternas o fetales y al momento del nacimiento. Se revisó al neonato para conocer las características demográficas, antropométricas y clínicas en las que se incluyen: edad materna, edad gestacional en la fecha del diagnóstico, sitio anatómico de la lesión, tratamientos administrados, características ultrasonográficas, edad gestacional neonatal, peso, talla y Apgar al nacimiento, así como vía de resolución.

Las lesiones de herpes zoster más frecuentes fueron en las áreas intercostales en 58.8%, seguido de la región escapular, la región lumbar y las extremidades. Ninguna mujer tuvo complicaciones durante el embarazo, incluido el dolor postherpético. Se atendieron 16 recién nacidos sin que se presentara alguna complicación. Un producto fue óbito debido a 60% de desprendimiento de la placenta normo inserta.

Los hallazgos encontrados en las pacientes analizadas sugieren una evolución benigna del cuadro de herpes zoster, lo que apoya los estudios que mencionan resultados similares. No se sugieren complicaciones durante la evolución del embarazo, ni alteraciones fenotípicas en el producto al momento del nacimiento.

Palabras clave: herpes zoster, embarazo, repercusión perinatal.

ABSTRACT

A prospective and descriptive study was done in pregnant women diagnosed with herpes zoster, to know the demographic characteristics and clinical manifestations as well as maternal and/or neonatal complications to cause by this viral infection during pregnancy. The study included all pregnant women diagnosed with herpes zoster at the Department of Infectious Diseases of the Instituto Nacional de Perinatología México, between 1994 and 2002. A total of 17 women were included in the study. All were given clinical and ultrasound follow-up to discard any maternal or fetal complications also at the moment of birth. A review in the newborn was made to establish the demographic, anthropometric and clinical characteristics; also the data collected included mother's age, gestational age at the moment of diagnosis with herpes zoster, anatomical lesion site, treatments administered, ultrasound characteristics, newborn's gestational age, weight, height, Apgar at birth and type of delivery. The most frequent site (58.8%) for herpes zoster lesions on the mother was the intercostal area, followed by the scapular region, the lumbar region and the limbs. None of the patients experienced complications during pregnancy, including post-herpetic pain. Sixteen of the newborns had no complications and one was a stillborn due to 60% of placental separation. These findings suggest a benign evolution of herpes zoster during pregnancy, supporting similar findings in the literature. No complications during pregnancy are suggested, and no phenotypical alterations occurred in the child at the moment of birth.

Key words: Herpes zoster, pregnancy, perinatal outcome

Varicela zoster es un virus de doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) que es patógeno para el humano y causa, en la primoinfección, un exantema vesicular conocido como varicela y que en su reactivación se le

llama herpes zoster, la cual ocurre en cerca del 13% de los pacientes infectados. En los adultos, la reactivación del virus es más común que una primo infección. La susceptibilidad a la reactivación es mayor en ancianos y en pacientes inmunocomprometidos. En la población general, la principal complicación del herpes zoster es la neuralgia posherpética.^{1,2}

La aparición de herpes zoster durante el embarazo es poco frecuente. Su evolución y complicaciones maternas y del producto se han establecido a través de

* Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal. Instituto Nacional de Perinatología.

Recibido: Aceptado:

casos reportados en la literatura, aunque son pocas las series con un número importante de pacientes. La mayor parte de los informes describen que las complicaciones son prácticamente nulas durante esta etapa, a excepción de las pacientes embarazadas inmunocomprometidas en quienes complicaciones como la neumonía, afectación neurológica y enfermedad diseminada se han asociado con la reactivación viral.²⁻⁵ En el neonato se han reportado algunos estudios en los que se encontraron malformaciones congénitas, sin quedar clara la participación del virus en la patogénesis de dichas complicaciones.⁶⁻⁹ Otros autores han señalado que es un cuadro sin alteraciones en el producto, con evolución benigna.^{10,11}

La varicela congénita no se ha reportado después de un cuadro de herpes zoster en el embarazo.⁴ Si bien se han descrito casos de varicela en lactantes hijos de madres con herpes zoster durante el embarazo, no se ha demostrado la relación de uno y otro cuadro.¹⁰⁻¹³

El objetivo de este trabajo es describir las características demográficas y la presentación clínica del herpes zoster en embarazadas y señalar las complicaciones maternas o neonatales consecutivas a la infección observada en los pacientes estudiados.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo con la totalidad de pacientes embarazadas en quienes se estableció el diagnóstico de herpes zoster, entre febrero de 1994 y marzo del 2002, atendidas en el departamento de infectología e inmunología del Instituto Nacional de Perinatología.

El diagnóstico fue clínico. Se incluyeron mujeres con lesiones vesiculares y costras, concomitantes con dolor en el sitio de la lesión, en dermatomas bien definidos.

Los datos se obtuvieron mediante valoración clínica al momento del diagnóstico en al menos una visita previa al parto. Se efectuó una evaluación ultrasonográfica del producto en el primer mes del diagnóstico. Se efectuó exploración física del producto al momento del nacimiento y diariamente durante su estancia en el hospital.

Se recolectaron los siguientes datos en la madre: edad, enfermedades crónico degenerativas, ingestión de

medicamentos inmunosupresores, antecedentes de varicela, determinación de anticuerpos IgG en suero contra el virus varicela zoster, antecedentes de contactos con enfermedades exantemáticas, semana de gestación al momento en el que aparecieron las lesiones cutáneas, localización de las lesiones, así como la evaluación ultrasonográfica del embarazo.

En los neonatos se evaluó la edad gestacional, peso, talla, Apgar y complicaciones al nacimiento. Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS

Durante los ocho años de estudio se diagnosticaron 17 embarazadas complicadas con herpes zoster. Todas ellas refirieron la aparición de lesiones vesiculares, eritematosas, antecedidas de ardor en la región afectada; las lesiones se corroboraron clínicamente sobre dermatomas definidos. No se encontró ningún síntoma o signo asociado en ninguna de las pacientes.

Todas se consideraron inmunocompetentes, pues no tenían enfermedades crónico-degenerativas de base, ni tomaban tratamientos inmunosupresores de ningún tipo. La inmunoglobulina G contra el virus varicela zoster fue positiva en las 17 pacientes.

Una paciente identificó el contacto con un niño enfermo de varicela en la semana 20 de la gestación y ella presentó las lesiones en la semana 27. Cinco (29.4%) pacientes recordaron haber padecido varicela con anterioridad.

El promedio de edad de las pacientes fue de 27.5 ± 0.9 años, con una mediana de 26 y un intervalo de 21 a 35 años. Tres (17.7%) pacientes manifestaron las lesiones en el primer trimestre, 12 (70.5%) en el segundo trimestre y 2 (11.8%) en el tercer trimestre.

La localización de las lesiones fue variada. La presentación intercostal fue la más frecuente en 10 casos, seguida por la región escapular en tres, lumbar en dos y la presentación facial y en las extremidades ocurrió en un caso, respectivamente.

Todas acudieron a revisión con tratamiento, prescrito por el médico de primer contacto, con aciclovir, 10 (58.8%) oral, 3 (17.6%) con aplicación tópica y 4 (23.5%) recibieron ambas presentaciones, con una mediana en la duración del tratamiento de 15 días y un intervalo de 10 a 21 días de aplicación.

Ninguna mujer tuvo complicaciones durante ni después del cuadro, incluso ninguna refirió dolor posherpético.

Los estudios de ultrasonografía obstétrica de segundo nivel no mostraron indicios de malformaciones o retraso en el crecimiento intrauterino.

Los neonatos de estas mujeres se revisaron al momento del nacimiento; uno de ellos fue óbito por doble circular de cordón y 60% de desprendimiento de placenta normo inserta. La resolución del nacimiento y las condiciones clínicas de los niños al nacimiento se muestran en el cuadro 1.

Quince pacientes (88.3%) fueron de término y eutróficos mientras que dos (11.7%) fueron recién nacidos pretérmino. La media de la edad gestacional fue de 38.2 ± 0.9 , con una mediana de 39.2 y un intervalo de 24.4 a 41.4 semanas de gestación. El peso promedio al nacimiento fue de $2,968 \pm 120$ g, con una mediana de 2,900 e intervalo de 1,500 a 3,700 g. La talla tuvo una media de 42.5 ± 2.7 cm, mediana de 45 y un rango de 45 a 50 centímetros. El Apgar tuvo una mediana al minuto de 8 y 9 a los cinco minutos. Ninguno de los 16 recién nacidos vivos tuvo datos de enfermedad o cuadro clínico compatible con proceso infeccioso o respiratorio al nacimiento, ni durante su estancia en el hospital. Todos los niños salieron del hospital en compañía de su madre sin complicaciones. Los niños que se obtuvieron por parto estuvieron hospitalizados un día, los obtenidos por cesárea, tres días.

DISCUSIÓN

El herpes zoster durante el embarazo se ha descrito como una enfermedad de evolución benigna en la mayoría de los casos. Sin embargo, existen estudios que involucran a la infección con complicaciones maternas o fetales.^{2-5,7,13-15} Es indudable que en la mujer gestante con inmunocompromiso secundario a síndromes de inmunodeficiencia, cáncer, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o terapia inmunosupresora, existe riesgo de llegar a padecer herpes zoster diseminado.¹³⁻¹⁵

En la mayoría de los casos no hay pruebas serológicas o clínicas de infección intrauterina en recién nacidos cuyas madres tuvieron herpes zoster durante la gestación. Aunque existen algunos reportes, como el de Higa y col,¹⁴ en el que describen a un paciente con hipoplasia en las extremidades y lesiones en la piel al momento del nacimiento, después de que la madre tuvo herpes zoster diseminado en la semana 12 de la gestación, donde se presupone que hubo viremia.

En una revisión de casos reportados en la literatura, Brazin¹⁵ encontró 16 embarazadas con herpes zoster en diferentes momentos de la gestación, en las cuales nueve productos tuvieron alguna afectación (sordera, microcefalia, alteraciones valvulares cardíacas, cataratas bilaterales, retraso psicomotor, malformación cerebral y defectos neuromusculares). Estas alteraciones son difíciles de atribuir sólo a la infección por el

Cuadro 1. Características neonatales

Característica	Media	DE	Mediana	Rango
EG** 2968	38.2 120	0.9	Peso 39.2 2900	24.4-41.4 1500-3700
Talla	42.5	2.7	45.0	45.0-50.0
Vía de resolución			No.	%
Parto			15	88.2
Cesárea			2	11.8
Clasificación del recién nacido				
Pretérmino	2	11.7		
Término	15	88.3		

** Edad gestacional al nacimiento

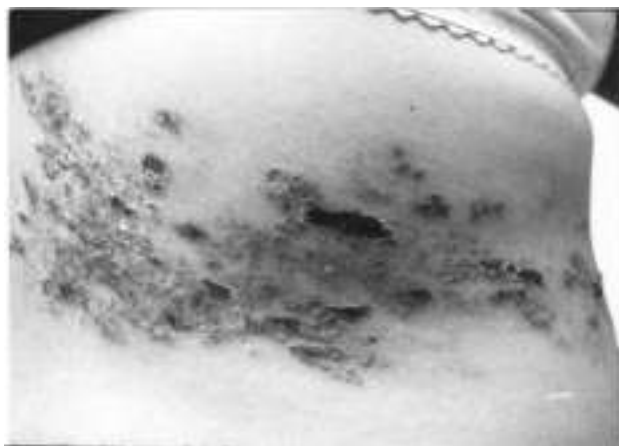


Figura 1. Máculas, pápulas y costras agrupadas sobre una base eritematosa en la región lumbar y abdominal izquierda.



Figura 2. Mujer embarazada con costras y pápulas sobre la parte izquierda de la región frontal.

virus varicela zoster, pues en la mayor parte de los embarazos hubo exposición al virus de la rubéola. Lecuru¹⁶ reportó ascitis fetal con calcificaciones hepáticas en un feto, con infección por el virus a través de cordocentesis; al nacimiento, el producto presentó herpes zoster torácico. Enders¹³ informó 366 casos de herpes zoster en embarazadas, dos terceras partes de ellos ocurrieron durante los dos primeros trimestres gestacionales, sin identificar casos de varicela congénita ni de herpes zoster neonatal.

La mayoría de los autores señala que las complicaciones por herpes zoster durante el periodo perinatal son un suceso poco frecuente.¹⁷ Casi 100% de los recién nacidos, hijos de madre inmunocompetente con herpes zoster evaluados, tienen anticuerpos contra el virus al momento del nacimiento, pero ninguno de

ellos con malformaciones o lesiones que distingan a la infección.¹⁵⁻¹⁷ Los datos encontrados en este trabajo apoyan los estudios que refieren la no teratogenicidad y la evolución sin complicaciones del embarazo, incluso el peso y edad gestacional evaluados de los neonatos los ubica a todos como recién nacidos eutróficos.

Los segmentos afectados que se reportan en la literatura¹³⁻¹⁶ con mayor porcentaje son: segmentos torácicos, seguido de la región lumbar, cervical oftálmica y sacra. Datos que concuerdan con los resultados obtenidos en nuestra población, en donde la manifestación intercostal fue la más frecuente en 58.8% de los casos, seguida por la región escapular en 17.6%.

Nuestro estudio no mostró efecto nocivo del cuadro de herpes zoster en el curso del embarazo, ni en el desarrollo fetal. El riesgo de daño al producto descrito para la infección por el virus varicela zoster, en su manifestación sistémica de varicela, es bajo, menor al 5%.^{13,18} Una explicación de la baja capacidad del daño fetal del virus es el hecho de que éste necesita varias semanas para atravesar la placenta y la dificultad que tiene para crecer en los cultivos celulares en presencia de líquido amniótico.¹⁹

En el caso de herpes zoster la posibilidad de daño fetal es aún menor, quizá debido a que este padecimiento corresponde a una reactivación de la infección por el virus varicela zoster y, por lo tanto, durante la evolución de la misma no existe una fase de viremia. La diseminación del virus varicela zoster, en el caso de reactivación, es por contacto directo de célula a célula, a través de la fusión del virus con las membranas de células adyacentes.²⁰

La viremia es una condición más importante para que ocurra infección placentaria y, posteriormente, infección fetal.

En vista de la evolución benigna de los embarazos complicados con herpes zoster, no consideramos que sea necesaria ninguna intervención terapéutica, ni mucho menos debe contemplarse la posibilidad de interrupción terapéutica de la gestación.

REFERENCIAS

1. Leger S, Fillet AM. Varicella zoster virus. Rev Prat 1999; 15: 2208-16.
2. Petignant P, Vial Y, Laurini R, Hohfield P. Fetal varicella-herpes zoster syndrome in early pregnancy: ultrasonographic

- and morphological correlation. *Prenat Diagn* 2001; 21: 121-4.
3. Hoshino S, Hayashi A, Yoshizawa T, Tamaoka A, Shoji S. A case of delayed cerebral infarction occurring in puerperium preceded by herpes zoster ophthalmicus in late pregnancy. *No To Shinkei* 1999; 51: 529-33.
4. Moling O, Mayr O, Gottardi H, Milán P, Zanon P, Oberkofler F, Gramegna M, Colucci G. Severe pneumonia in pregnancy three months after resolution of cutaneous zoster. *Infection* 1994; 22: 216-18.
5. Petrozza JC, Monga M, Oshiro BT, Graham JM, Blanco JD. Disseminated herpes zoster in a pregnant woman positive for human immunodeficiency virus. *Am J Perinatol* 1993; 10:463-64.
6. Gurevich I. Varicella zoster and herpes simplex virus infections. *Heart Lung* 1992; 21:85-91.
7. Mustonen K, Mustakangas P, Valanne L, Professor MH, Koskiniemi M. Congenital varicella-zoster virus infection after maternal subclinical infection: clinical and neuropathological findings. *J Perinatol* 2001; 21:141-6.
8. Vial Y, Laurini R, Hohlfeld P. Fetal varicella-herpes zoster syndrome in early pregnancy: ultrasonographic and morphological correlation. *Prenat Diagn* 2001; 21:121-4.
9. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000; 20: 548-54.
10. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989; 12: 2103.
11. Stary A. New knowledge regarding herpes zoster. *Z Hautkr* 1989; 15 (64): 255-659.
12. Petrozza CJ, Monga M, Oshiro TB, Graham MJ, Blanco DJ. Disseminated herpes zoster in a pregnant woman positive for human immunodeficiency virus. *Am J Perinatol* 1993; 10: 463-64.
13. Enders G, Miller E, Cradock J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343:1547-50.
14. Higa K, Dan K, Manabe H. Varicella zoster virus infections during pregnancy: hypotesis concerning the mechanism of congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 214-22.
15. Brazin AS, Simkovich WJ, Taylor JW. Herpes zoster during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1971; 53: 175-81.
16. Lecuru F, Taurelle R, Bernard JP, Parrat S, Lafay-pillet MC, Rozenberg F, Lebon P, Bommergues M. Varicella zoster virus infection during pregnancy: the limits of prenatal diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 56: 67-8.
17. Eyai A, Friedman M, Peretz BA, Paldi E. Pregnancy complicated by herpes zoster. A report of two cases and literature review. *J Reprod Med* 1983; 28: 600-3.
18. Figueroa DR, Arredondo GJL. Perinatal outcome of pregnancies complicated with varicella infection during the first 20 weeks of gestation. *Am J Perinatol* 1997; 14: 411-414.
19. Liesnard C, Donner C, Bancart F, Rodech C. Varicella in pregnancy (letter). *Lancet* 1994; 344:950-51.
20. Whitley R. Varicella-Zoster virus. En: Mandell G, Principles and Practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1995; 1345-51.

La paciente sufre dolor y parestesia en el área del nervio pudendo. La manifestación clínica vulvar es una erupción cutánea vesiculosa unilateral, sin traspasar la línea media, con lesión hemorrágica o necrótica ocasional, secuela cicatricial y adenopatías regionales. En dos semanas suele curar espontáneamente, aunque en un 10% de los casos la neuralgia persiste. El recién nacido puede adquirir la infección intraútero.

Reproducido de: Quíles Cerdá M, Rabella García N, Margall Coscojuela N. Infecciones del tracto genital inferior. II. Agentes víricos. En: Cabero Roura L, ed. Tratado de Ginecología y Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Tomo 2. Madrid: Médica Panamericana, 2003; pp: 1181-1200.

Frecuencia, factores de riesgo y colonización vaginal por *Escherichia coli*

Alberto González Pedraza Avilés,* Gabriela Sánchez Hernández,** Raúl Efrén Ponce Rosas***

RESUMEN

Introducción: los estudios realizados recientemente vinculan a *Escherichia coli* con cuadros clínicos vaginales que se relacionan con cambios en la flora normal producidos por una serie de factores propios del huésped. Es importante conocer su frecuencia de colonización y los factores que la generan, por su relación con las complicaciones perinatales y porque esta colonización puede ser un estado intermedio para la infección de las vías urinarias.

Objetivo: determinar la frecuencia de colonización de *Escherichia coli* en 519 pacientes del sexo femenino, el papel de la bacteria en la ecología vaginal como probable causa de manifestaciones clínicas y reconocer los factores de riesgo concomitantes con su colonización vaginal.

Pacientes y método: se estudiaron 519 mujeres: 350 sintomáticas y 169 asintomáticas. Se tomaron exudados vulvares y vaginales y se inocularon en los medios de rutina. La asociación entre *Escherichia coli* y algunos factores del huésped se realizó utilizando razón de momios e intervalos de confianza del 95% y la probabilidad estadística se determinó por medio de la ji al cuadrado y la prueba exacta de Fischer.

Resultados: la frecuencia que se obtuvo fue del 18.3%. Se tuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de mayor colonización con los grupos de edad extremos, con el climaterio y deficiencias en el aseo genital.

Conclusiones: la mayor frecuencia de colonización vaginal por *Escherichia coli* tuvo lugar en los grupos poblacionales con deficiencia hormonal, sobre todo de estrógenos, del tipo estradiol. La colonización no se vincula con la conducta sexual. Si bien *Escherichia coli* no produce síntomas definidos en la vagina, la frecuencia del 18% en la población total y 11.5% en las embarazadas, hace que no se le considere bacteria de existencia normal en este sitio anatómico y que debe considerarse por las complicaciones perinatales con las que se relaciona.

Palabras clave: *Escherichia coli*, flora vaginal, ciclo menstrual, vaginitis, deficiencia hormonal.

ABSTRACT

Introduction: recent studies associate *Escherichia coli* with symptomatic infections at vaginal level, mainly associated to changes in the normal flora taken place by a series of factors characteristic of the host. To recognize their colonization frequency and these factors, it becomes important due to their association with perinatal complications, besides considering this colonization like the critical step preceding urinary tract infection.

Objective: to determine the frequency of colonization of *Escherichia coli* in 519 female patients, the role of the bacterium in the vaginal ecology likes probable cause of clinical manifestations and to recognize the associate's factors of risk with its vaginal colonization.

Methods: 519 women were studied: 350 symptomatic and 169 asymptomatic. Vaginal swab specimens were inoculated onto the routine mediums. Associations of *Escherichia coli* with various risk factors were examined by using odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals, and statistical significance was assessed by the Chi statistic or Fischer's exact test.

Results: overall *Escherichia coli* was isolated from 95 (18.3%) of the women. Factors that were significantly associated with vaginal carriage of *E.coli* were the age extreme groups, the climacteric, and the bad genital habits.

Conclusions: The highest frequency of vaginal colonization for *Escherichia coli* was presented in the population groups where there is hormonal deficiency, mainly of estrogens of the type estradiol. The vaginal colonization for *E.coli* doesn't associate to sexual behavior. Although *E.coli* doesn't produce defined symptoms at vaginal level, the relatively low carriage rate indicates that this organism should not be considered as part of the normal indigenous vaginal flora and that it should take into account due to the perinatal complication it is associated.

Key words: *Escherichia coli*, vaginal flora, menstrual cycle, vaginitis, hormonal deficiency.

* Biólogo. Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez, ISSSTE. Departamento Medicina Familiar, Facultad de Medicina, UNAM.

** Bióloga. Centro de Salud Comunitario Dr. José Castro Villagrana. Servicios de Salud Pública del Distrito Federal, SSA.

*** Departamento Medicina Familiar. Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Biol. Alberto González Pedraza Avilés. Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez, ISSSTE. Calle Oriental número 10, esquina Tepetlapa Col. Unidad Habitacional Alianza Popular Revolucionaria. 04800 México, DF

E-mail: albamari@correo.unam.mx

Recibido: octubre, 2003. Aceptado: marzo, 2004

El ecosistema vaginal normal se reconoce como un importante mecanismo de defensa del huésped contra infecciones urogenitales exógenas. Las alteraciones en la flora normal dominante, principalmente por *Lactobacillus*, se relacionan con el incremento de infecciones, como la vaginosis bacteriana, gonorrea, infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana y la colonización vaginal por *Escherichia coli*.¹ La flora vaginal puede alterarse por diversos factores que incluyen la conducta sexual, el uso de antimicrobianos, los cambios naturales del ciclo menstrual, la aplicación o uso de duchas vaginales y tampones, los hábitos higiénicos y otros.² El efecto específico que produce cada uno de estos en la colonización vaginal por *Escherichia coli* no se ha explicado con suficiente detalle, como tampoco su participación en los cuadros clínicos de la vagina. Su importancia radica no sólo en la alta frecuencia de colonización, que varía del 6 al 30% según diversos autores,^{3,4} sino en que esta colonización quizá sea un estado intermedio para la infección de las vías urinarias, además de su conocida relación con complicaciones perinatales, como la sepsis neonatal.^{5,6}

Por lo anterior, los objetivos del estudio fueron: determinar la frecuencia de colonización de *Escherichia coli* en 519 pacientes del sexo femenino y la participación de la bacteria en la ecología vaginal como probable agente causal de manifestaciones clínicas, y reconocer los factores de riesgo asociados con su colonización vaginal.

MÉTODO

Población de estudio

Se estudiaron 519 mujeres: 350 acudieron al laboratorio del Centro de Salud Comunitario Dr. José Castro Villagrana en Tlalpan, México DF, con diagnóstico de vulvitis o vaginitis, realizado por el médico familiar, las restantes 169 pacientes estaban libres de síntomas y provenían del mismo servicio al que acudieron por otras causas, entre los meses de abril a diciembre del 2002.

De las 519 mujeres, 39 aún no iniciaban vida sexual. El rango de edad fue de 3 a 87 años, con desviación estándar de 13 y promedio de 33.

A cada paciente, o tutor en menores de edad, se le

solicitó su consentimiento firmado y contestar un cuestionario confidencial para obtener información de los diferentes factores de riesgo contemplados en la investigación.

Obtención y procesamiento de la muestra

El muestreo se realizó en el laboratorio con base en las técnicas establecidas para mujeres con y sin vida sexual activa. La muestra se tomó con la ayuda de tres hisopos de algodón estériles; con uno de ellos se hizo un frotis para tinción de Gram, el segundo se colocó en solución salina estéril al 0.85%, para su observación en fresco y búsqueda de leucocitos, eritrocitos, células epiteliales del tipo parabasal y levaduras. Con el tercer hisopo se inocularon las cajas de Petri con los medios siguientes: McConkey, para *Escherichia coli*, HBT para *Gardnerella vaginalis*, Agar sangre de carnero para *Streptococcus agalactiae*, Agar dextrosa Sabouraud para las diferentes especies de *Candida*.

Este último hisopo se depositó en un tubo con medio de transporte de Stuart para almacenar, en caso de contaminación.

El aislamiento específico de estos microorganismos se realizó de acuerdo con lo reportado por diversos autores que analizan la concomitancia entre *Escherichia coli* y estos.^{2,6} Por lo anterior, no se hace el diagnóstico de vaginosis bacteriana sino el aislamiento de *Gardnerella vaginalis*.

El aislamiento e identificación de los microorganismos se realizó con base en las técnicas establecidas.⁷

Análisis estadístico

Para la captura de datos se utilizó una base del programa DBASE III plus. Para el análisis descriptivo se calcularon las frecuencias en donde se utilizaron como pruebas de hipótesis ji al cuadrado (X^2) y Fisher, con nivel de significado del 95%. Para la asociación de variables se calculó la razón de momios e intervalos de confianza del 95%. Los datos se analizaron en EPI INFO 0.6.

RESULTADOS

En las 519 mujeres estudiadas se obtuvieron 95 aislamientos de *Escherichia coli*, para una frecuencia total del 18.3%. En relación con la asociación entre la

colonización por *Escherichia coli* y los grupos de edad, los resultados se presentan en el cuadro 1. El grupo con la mayor frecuencia fue el de mayores de 55 años de edad con diferencia estadísticamente significativa ($p<0.01$), aunque en el grupo correspondiente a las menores de 14 años la frecuencia fue la segunda más alta; la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Con respecto a los factores del huésped que involucran alguna situación ginecológica, en ninguna de 337 (de las 480) mujeres se encontró alguna situación de las analizadas: 61 estaban embarazadas y 54 en la etapa del climaterio. Esta última situación fue la única en la que se encontraron diferencias estadísticas significativas ($p<0.01$) en favor de mayor colonización. (Cuadro 2)

El análisis entre la colonización por *Escherichia coli*

y los antecedentes ginecológicos se encuentra en el cuadro 3. Las pacientes sin embarazos y sin partos resultaron con la frecuencia de colonización más baja, además de ser estadísticamente significativas ($p<0.05$). Con respecto al día del ciclo menstrual, 141 pacientes no lo tuvieron por diferentes situaciones. Si bien no hubo diferencias significativas entre las pacientes que si se presentaron en alguna etapa de su ciclo, el porcentaje de colonización disminuye conforme avanza el ciclo.

Al hacer el análisis estadístico y unir los dos grupos etarios más frecuentes y clasificarlas en premenárricas y posmenopáusicas y compararlos con el grupo de menárricas, *Escherichia coli* se encontró en 30.7% de las pacientes del primer grupo y 16% del segundo, con diferencia estadísticamente significativa ($p<0.01$) (Cuadro 3).

Cuadro 1. Asociación entre los grupos de Edad y la presencia de *E coli*

Grupo de edad (años)	Número de Mujeres	Mujeres con <i>E coli</i> No.	%	Razón de productos cruzados (OR) (95%)	Intervalo de confianza	Probabilidad
< 14	28	9	32.1	2.23	0.86 - 5.38	NS*
15 a 24	119	18	15.1	0.75	0.40 - 1.34	NS
25 a 34	166	26	15.7	0.76	0.45 - 1.28	NS
35 a 44	113	16	14.2	0.68	0.36 - 1.25	NS
45 a 54	61	15	24.6	1.54	0.76 - 2.98	NS
55 ó más	32	11	34.4	2.51	1.05 - 5.69	ES+
Total	519	95	18.3			

* Estadísticamente no significativa

+ $p<0.01$ por Chi cuadrada

Cuadro 2. Asociación entre la situación ginecológica de las 480 mujeres con vida sexual activa y la presencia de *E coli*

Factor de Riesgo	Número de Mujeres	Mujeres con <i>E coli</i> No.	%	Razón de Productos cruzados (OR)	Intervalo de confianza (95%)	Probabilidad
<i>Situación Gineco-Obstetra</i>						
Puerperio	12	4	33.3	2.5	0.54 - 9.59	NS*
Climaterio	54	17	31.5	2.55	1.27 - 4.97	ES+
Histerectomía	16	3	18.7	1.12	0.20 - 4.23	NS
Embarazo	61	7	11.5	0.59	0.22 - 1.38	NS
Ninguno	337	51	15.1	0.64	0.38 - 1.10	NS

* Estadísticamente No significativo

+ $p<0.01$ prueba exacta de Fischer

Cuadro 3. Asociación entre la situación ginecológica de las 480 mujeres con vida sexual activa y la presencia de *E coli*

Factor de Riesgo	Número de Mujeres	Mujeres con <i>E coli</i>		Razón de Productos cruzados (<i>OR</i>)	Intervalo de confianza (<i>95%</i>)	Probabilidad
		No.	%			
<i>Gestas</i>						
0	40	2	5	0.24	0.03 - 0.95	ES+
1 - 3	256	45	17.6	1.08	0.65 - 1.79	NS*
4 - 6	153	30	19.6	1.29	0.75 - 2.17	NS
7 ó más	31	5	16.1	0.93	0.27 - 2.57	NS
<i>Partos</i>						
0	91	8	8.8	0.41	0.16 - 0.90	ES+
1 - 2	218	38	17.4	1.05	0.63 - 1.73	NS
3 - 4	131	30	22.9	1.70	0.99 - 2.88	ES+
5 ó más	40	6	15	0.85	0.28 - 2.14	NS
<i>Día del ciclo</i>						
sin ciclo	141	28	19.9	1.31	0.76 - 2.22	NS
1 - 7	15	3	20	1.22	0.22 - 4.67	NS
8 - 14	83	15	18.1	1.09	0.54 - 2.06	NS
15 - 21	111	13	11.7	0.58	0.28 - 1.11	NS
22 en adelante	130	23	17.7	1.06	0.59 - 1.84	NS
<i>Menarca</i>						
Pre y Post Menárquicas	78	24	30.7			ES++
Menárquicas	441	71	16.0			

* Estadísticamente significativa

+ p<0.05 por ji al cuadrado

++ p<0.01 por ji al cuadrado

El cuadro 4 describe la correlación entre la colonización y los hábitos de limpieza vaginal; 85% de las pacientes refirieron buenos hábitos, mientras que el 15% restante manifestó malos hábitos (limpieza rectal inadecuada). En este grupo se encontró el porcentaje de colonización más alto, además de ser estadísticamente significativo ($p<0.05$). En el mismo cuadro se analiza la concomitancia entre la colonización por *Escherichia coli* y la práctica del coito anal: 22% aceptaron realizar este tipo de relación. Aunque la frecuencia fue mayor en este grupo, no hubo diferencias. Con respecto a los factores del huésped que implican una acción externa (mismo cuadro), la mayoría de las pacientes refirió no utilizar duchas vaginales, ni tampones, y no hubo diferencias en ninguno de los casos.

El mismo cuadro refiere otro de los factores relacionados con la actividad sexual: 11.2% de las pacientes mencionó que tenía cuatro o más

relaciones sexuales por semana; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas.

En el cuadro 5 se describe la asociación entre la colonización por *Escherichia coli* y los signos y síntomas vaginales más comunes. El 67.4% de las pacientes tuvo síntomas cervicovaginales; sin embargo, en este grupo la frecuencia fue menor, aunque sin diferencias significativas.

Gardnerella vaginalis, *Candida* sp, y *Streptococcus agalactiae* se aislaron en 35.1, 15.6 y 3.1%, respectivamente, de las 519 mujeres. No hubo diferencias significativas en los rangos de aislamiento de *Escherichia coli* asociada o no a estos microorganismos.

Cuando se analizan algunos de los parámetros utilizados como diagnóstico de la condición vaginal que implica tener *E. coli* (cuadro 6), con respecto al número de leucocitos, 32.4% de las pacientes tuvieron leucocitosis (10 o más a 40X); sin embargo, en este grupo el rango de colonización fue menor en comparación

Cuadro. 4 Asociación entre factores de riesgo que implican una acción externa y la colonización por *Escherichia coli*

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Número de</i>	<i>Mujeres con E coli</i>		<i>Razón de</i>	<i>Intervalo de</i>	<i>Probabilidad</i>
		<i>Mujeres</i>	<i>Núm.</i>	<i>productos</i>	<i>confianza</i>	<i>(95%)</i>
				<i>%</i>	<i>cruzados (OR)</i>	
<i>Hábitos de higiene genital</i>						
Buenos	442	74	16.7	0.54	0.30 - 0.99	ES+
Malos	77	21	27.3			
<i>Coito Anal</i>						
Si	106	22	20.8	1.37	0.75 - 2.42	NS*
No	374	60	16			
<i>Duchas vaginales</i>						
Si	112	20	17.8	1.45	0.86 - 2.40	NS
No	407	75	18.4			
<i>Tampones</i>						
Si	64	9	14.1	0.77	0.32 - 1.66	NS
No	416	73	17.5			
<i># Relaciones Sexuales</i>						
<i>por semana</i>						
0	54	8	14.8	0.83	0.32 - 1.87	NS
1 a 3	372	65	17.5	1.13	0.62 - 2.17	NS
4 ó más	54	9	16.6	0.97	0.40 - 2.12	NS

+ p<0.05 por Chi cuadrada

* Estadísticamente No significativo

Cuadro. 5 Asociación entre la colonización vaginal por *Escherichia coli* y los signos y síntomas

<i>Factor de Riesgo</i>	<i>Número de</i>	<i>Mujeres con E coli</i>		<i>Razón de</i>	<i>Intervalo de</i>	<i>Probabilidad</i>
	<i>Mujeres</i>	<i>No.</i>	<i>%</i>	<i>Productos</i>	<i>confianza</i>	
				<i>cruzados (OR)</i>	<i>(95%)</i>	
<i>Sintomatología vaginal</i>						
Sintomáticas	350	60	17.1	0.79	0.49 - 1.30	NS
Asintomáticas	169	35	20.7			
<i>Leucorrea</i>						
Si	449	77	17.1	0.60	0.32 - 1.15	NS
No	70	a18	25.7			
<i>Ardor</i>						
Si	184	35	19	1.08	0.66 - 1.75	NS
No	335	60	17.9			
<i>Prurito</i>						
Si	298	55	18.5	1.02	0.64 - 1.65	NS
No	221	40	18.1			
<i>Dolor pélvico</i>						
Si	287	47	16.4	0.75	0.47 - 1.20	NS
No	232	48	20.7			
<i>Edema</i>						
Si	267	41	15.4	0.67	0.41 - 1.07	NS
No	252	54	21.4			
<i>Irritación</i>						
Si	216	37	17.1	0.87	0.54 - 1.14	NS
No	303	58	19.1			

con las pacientes sin leucocitosis (15.5 vs 19.6%), con diferencia significativa ($p < 0.05$). Otro parámetro analizado fue la existencia de células basales y parabasales: sólo se analizaron 313 muestras del total. Estos tipos celulares se encontraron en 110 mujeres y de éstas 20% se relacionaron con *Escherichia coli*, con diferencia estadística significativa ($p < 0.05$). El tercer parámetro o criterio para identificar si la vaginitis tiene relación con *Escherichia coli* es la ausencia de bacilos Gram positivos en la tinción de Gram. La bacteria se encontró en 39 de 289 pacientes que tuvieron bacilos grampositivos (13.4%) contra 56 de 230 pacientes sin bacilos positivos (24.3%), esta diferencia fue significativa desde el punto de vista estadístico.

DISCUSIÓN

Se reconoce una serie de mecanismos por los cuales los lactobacilos pueden prevenir la colonización vaginal por microorganismos uropatógenos; destaca la exclusión competitiva de los mismos,¹ la producción de ácido láctico por los lactobacilos para mantener el pH vaginal ácido, la producción de bacteriocinas y de peróxido de hidrógeno.⁸ En contraparte, también se reconoce una serie de factores propios del huésped, capaces de disminuir el crecimiento poblacional de los lactobacilos vaginales o producir cambios histológicos que alteran la flora normal vaginal y favorecen el crecimiento de tales uropatógenos.

En los estudios recientes se reconoce la importancia de los aislamientos de *Escherichia coli* en la vagina, no sólo por su frecuencia, sino también por su vínculo

con complicaciones perinatales. Se reconoce como el segundo microorganismo más aislado con más frecuencia en casos de sepsis neonatal, además de aceptar la colonización vaginal como un paso intermedio hacia la infección de las vías urinarias.^{5,6}

Con la determinación de la frecuencia de colonización de *Escherichia coli* se obtuvo un porcentaje de 18.3% en el total de la población, Chow y col⁹ refieren 12% en pacientes premenopáusicas. Otros estudios mencionan límites que varían entre 6 y 26%^{4,10} en la población total. En un análisis de estudios de población que involucran grupos etarios específicos, Hammerschlag y col¹¹ reportaron 34% en menores de 15 años y Gorbach y col¹² 30% en una población similar. En este estudio se llegó a resultados parecidos, se obtuvo 32% en mujeres menores de 14 años de edad. Es importante mencionar que al hacer el análisis estadístico para definir si ese grupo etario resultaba condicionante para la colonización vaginal por *Escherichia coli*, no se obtuvo diferencia significativa; sin embargo, es el segundo grupo con frecuencia más alta.

En el grupo etario de mayores de 55 años de edad se obtuvo una frecuencia de 34.4%, que en este caso resultó estadísticamente significativo.

Cuando en un solo grupo de pacientes se unió a las premenáuricas y posmenopáusicas la frecuencia fue de 36.7% entre ambas, contra 16.0% en pacientes menáuricas; esta diferencia fue estadísticamente significativa. Esto quizá se debió a que el déficit estrogénico causa que el epitelio vaginal se adelgace y que en el moco vaginal sólo se encuentren células parabasales e intermedias, lo que da lugar a que las

Cuadro 6. Asociación entre el aislamiento de *Escherichia coli* y algunos parámetros utilizados como diagnóstico

Parámetro	Número de Mujeres	Mujeres con <i>E coli</i>		Razón de Productos cruzados (OR)	Intervalo de confianza (95%)	Probabilidad
		No.	%			
<i>Leucocitos</i>						
Más de 10	168	26	15.5	0.56	0.33 - 0.95	ES+
Menos de 10	351	69	19.6			
<i>Tipo celular</i>						
Parabasal	110	22	20	0.55	0.27 - 0.94	ES+
No parabasal	203	27	13.3			
<i>Presencia de Lactobacillus</i>						
Con bacilos (+)	289	39	13.4	0.54	0.33 - 0.98	ES+
Sin bacilos (+)	230	56	24.3			

+ $p < 0.05$ por Chi cuadrada

infecciones vaginales sean más frecuentes a estas edades.

Al analizar la situación ginecoobstétrica como factor de riesgo para la colonización por *Escherichia coli*, se encontró que ni el embarazo, el puerperio o la histerectomía resultaron tener relación. Sólo el estado de climaterio mostró diferencias estadísticas significativas, situación que confirma lo anteriormente expuesto en relación con el déficit estrogénico. Contrario a lo anterior, Ohm¹³ refiere que el porcentaje de colonización aumenta con la histerectomía.

En el análisis de las diferentes etapas del ciclo menstrual asociadas con la colonización no se encontraron diferencias estadísticas significativas; sin embargo, cuando la toma de la muestra se realizó entre los días 15 y 21 se obtuvieron las frecuencias más bajas (11%). Chow y col⁹ reportaron resultados similares, con mayor colonización cuando el cultivo se realizó en la fase menstrual (20%), en comparación con la fase premenstrual (9%). Lo mismo obtuvieron Botta y col⁽¹⁴⁾ (36 vs 13%). Lo anterior se debe a que durante la primera semana de la fase proliferativa, la concentración de estradiol en la sangre es baja, situación que genera los cambios histológicos antes mencionados que facilitan las infecciones vaginales.

Por lo que toca a las pacientes con malos hábitos de limpieza genital, se encontraron diferencias estadísticas significativas, con mayor colonización en este grupo. Esta situación es por demás reconocida debido a la presencia de *Escherichia coli* en la vía gastrointestinal, hecho que concuerda con lo reportado por Hammerschlag y col.¹¹

En cuanto al análisis de otros hábitos higiénicos, como el uso de duchas vaginales, o de tampones, no hubo diferencias significativas. Tampoco Chow y col,⁹ ni Stamey y col¹⁵ encontraron diferencias. Sin embargo, Gupta y col² sí lo vinculan con el uso de duchas vaginales, como consecuencia de la alteración de la flora vaginal y posterior colonización bacteriana.

Por lo que se refiere a la conducta sexual de las pacientes estudiadas y el vínculo de ésta con la colonización vaginal por *Escherichia coli*, se observó que ni el número mayor de relaciones sexuales por semana, ni la práctica del coito anal o el inicio de vida sexual a temprana edad dieron lugar a diferencias significativas. Eschenbach y col¹⁶ y Chow y col⁹ tampoco relacionaron la existencia de la bacteria en la vagina con la actividad sexual.

Con respecto a si *Escherichia coli* es capaz de producir un cuadro clínico vaginal, el análisis estadístico refiere que no hay diferencias estadísticas entre las pacientes con y sin cuadro clínico colonizadas por la bacteria, siendo incluso mayor la frecuencia en pacientes asintomáticas (17 vs 20%). *Escherichia coli* puede o no desencadenar respuesta por parte del organismo cuando se le aísla en la vagina. La misma situación reportan Cook y col,⁶ quienes, sin embargo, refieren que bajo determinadas circunstancias la bacteria sí es capaz de producir cuadros clínicos.

Con respecto a la asociación de *Escherichia coli* con el coaislamiento de otros microorganismos, tal vínculo no se presentó ni con *Gardnerella vaginalis*, ni *Candida* sp y tampoco con *Streptococcus agalactiae*. Chow y col⁹ tampoco la hallaron con los mismos microorganismos.

Algunos autores¹⁷ definen la condición aquí estudiada como vaginitis aeróbica, con una serie de signos que pudieran definirla como: leucocitosis vaginal, existencia de células parabasales y disminución de lactobacilos de la flora normal. Al respecto, no se encontró correlación entre el aumento en el número de leucocitos y la colonización por *Escherichia coli* vaginal e, incluso, éste fue menor en las pacientes colonizadas, lo que resultó estadísticamente significativo. Con respecto a la asociación entre células parabasales y *Escherichia coli*, ésta se discutió con anterioridad aceptándose dicha correlación. En cuanto a la ausencia de lactobacilos, la frecuencia más alta se registró en este grupo de pacientes; además la diferencia fue estadísticamente significativa. Por lo anterior, coincidimos con los autores en cuanto a vincular la existencia de *Escherichia coli* con el tipo celular así como con la ausencia de lactobacilos, no así en cuanto a la leucocitosis.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó con el apoyo del Departamento de Medicina Familiar de la Facultad de Medicina de la UNAM. Nuestro agradecimiento a la C. Ofelia Pedreguera por su ayuda para lograr el manuscrito

REFERENCIAS

1. Strus M, Malinowska M, Heczko PB. In vitro antagonistic effect of *Lactobacillus* on organisms associated with bacterial vaginosis. J Reprod Med 2002; 47(1): 41-46.

2. Gupta K, Hillier SH, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: A prospective evaluation. *J Infect Dis* 2000; 181: 595-601.
3. González Pedraza AA, Ortiz ZC, Inzunza MA, Ponce RR. Isolation frequency of *Ureaplasma urealyticum* in an open population in southern México City. *Rev Lat-Amer Microbiol* 1995; 37: 79-86.
4. Bayo M, Berlanga M, Agut M. Vaginal microbiota in healthy pregnant women and prenatal screening of group B *Streptococci* (GBS). *Int Microbiol* 2002; 5(2): 87-90.
5. Andreu A, Ortega E, Planes AM, Salcedo S. Evolution of perinatal *Escherichia coli* disease in the era of group B *Streptococcus* prophylaxis. *Med Clin (Barc)* 2001; 117(14): 521-24.
6. Cook SM, Hammil HA, Hull RA. Virulence factors of *Escherichia coli* isolated from female reproductive tract infections and neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9(4): 203-7.
7. Koneman EW, Allen SD, Dowell VR, Janda WM, Sommers HM, Winn WC. *Diagnóstico Microbiológico*. México: Panamericana, 1997.
8. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H₂O₂ producing Lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998; 178:446-50.
9. Chow AW, Smith RP, Bartlett KH, Goldring AM, Morrison BJ. Vaginal colonization with *Escherichia coli* in healthy women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 120-26.
10. Navas-Nacher EL, Dardick F, Venegas MF, Anderson BE, Schaeffer AJ, Duncan JL. Relatedness of *Escherichia coli* colonizing women longitudinally *Mol Urol* 2001; 5(1): 31-36.
11. Hammerschlag MR, Alpert S, Rosner I, Thurston P, Semine D, McComb D, McCormack WM. Microbiology of the vagina in children: normal and potentially pathogenic organisms. *Pediatrics* 1978; 62(1):57-62.
12. Gorbach SL, Menda KB, Thadepalli H, Keith L. Anaerobic microflora of the cervix in healthy women. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117(8): 1053-55.
13. Ohm MJ, Galak RP. The effect of antibiotic prophylaxis on patients undergoing vaginal operations. II. Alterations of microbial flora. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123(6): 597-604.
14. Botta GA, Pedulla D, Melioli G, Madoff S, Minuto F. Absence of fluctuation in vaginal colonisation by Enterobacteriaceae during the menstrual cycle in patients recurrent cystitis. *Lancet* 1981; 2(8255): 1116-17.
15. Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infections. *J Urol* 1975; 113(2): 214-17.
16. Eschenbach DA, Patton DL, Hooton TM, Meir AS, et al. Effects of vaginal intercourse with and without a condom on vaginal flora and vaginal epithelium. *J Infect Dis* 2001; 183:913-18.
17. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 2002; 109(1): 34-43.

Existe una reciente entidad denominada *vaginitis aeróbica* que se asocia con microorganismos aeróbicos, principalmente con estreptococos del grupo B y con *E. coli*. Sus características son diferentes de la vaginosis bacteriana y provocan una respuesta importante del hésped. La forma más severa de vaginitis aeróbica es semejante a una vaginitis inflamatoria descamativa. Posiblemente, la vaginitis aeróbica podría ser más responsable de complicaciones en el embarazo, como corioamnionitis, rotura prematura de membranas y parto prematuro, que las vaginosis bacterianas.

Reproducido de: Aragón Vidart JA, Coronado Martín PJ, Escudero Fernández M. Infecciones del tracto genital inferior. I. Agentes bacterianos y otros. En: Cabero Roura L ed. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Tomo 2. Madrid: Médica Panamericana, 2003; pp: 1174-80.

Antagonistas de la progesterona: aspectos bioquímicos, farmacológicos y utilidad clínica

José Terán Dávila,* Alejandro Teppa Garrán*

RESUMEN

Aunque lo común ha sido que los antiprogestágenos se prescriban para controlar las enfermedades relacionadas con el embarazo y la función adrenal, en la literatura médica existen muchos ensayos clínicos que describen el tratamiento con antagonistas de la progesterona en leiomiomas, cáncer de mama, endometriosis y meningiomas. Los resultados han sido benéficos y paliativos pero, sobre todo, han demostrado la diversidad de indicaciones de estos compuestos, muy diferentes a las tradicionales de anticoncepción y abortivas.

Palabras clave: antiprogestágenos, progesterona, mifepristona.

ABSTRACT

Although classically the antiprogestins have been used for the control of pregnancy diseases and adrenal function, in the medical literature are a plenty of papers about the treatment with progesterone antagonists of leiomyoma, breast cancer, endometriosis and meningioma. The treatment is beneficial or mitigating in greatest number of cases, but they have other different uses than usual like contraception and abortion.

Key words: antiprogestins, progesterone, mifepristone.

En la obstetricia moderna, la tendencia apunta hacia el uso de medicamentos cada vez más específicos. Paralelo al descubrimiento en 1970, por Milgrom y col.,¹ del receptor para progesterona, se inició una carrera farmacológica con el propósito de producir compuestos que se opusieran al efecto de la progesterona sobre dicho receptor.

Los antagonistas de la progesterona han demostrado efectos benéficos en el tratamiento complementario del esquema de manejo de los tumores hormono-dependientes e irrevocables, así como en ciertas enfermedades que afectan al sistema reproductor femenino, que son resistentes a la quimioterapia y la irradiación. De todos ellos, la mifepristona, o RU 486, ha sido el más utilizado, tanto en obstetricia como en ginecología, disciplinas en donde más se requiere prescribir este compuesto.²

MECANISMOS MOLECULARES DE LOS ANTAGONISTAS DE LA PROGESTERONA

Los antiprogestágenos pueden ejercer su efecto de cuatro maneras distintas: central, neutralizando la molécula de progesterona, inhibiendo su síntesis o bloqueando al receptor; este último es el más común.

En relación con su acción central, Sánchez-Criado y col.³ demostraron, en un estudio reciente, que la administración del RU 486 a ratas macho disminuye la secreción de hormona luteinizante debido al bloqueo del estímulo del decapeptido hipotalámico liberador de gonadotropinas (GnRH) sobre la hipófisis. En la actualidad se conocen más de 400 antiprogestágenos; sin embargo, en estudios realizados en animales, con anticuerpos monoclonales, sólo unos cuantos neutralizan a la progesterona.⁴ Otros antiprogestágenos tienen la particularidad de bloquear las enzimas necesarias para la síntesis de la progesterona, aunque con el inconveniente de alterar al mismo tiempo la síntesis de otras hormonas esteroideas. Un ejemplo de este tipo de medicamentos es el epostane, que inhibe a la enzima b-hidroxiesteroide deshidrogenasa y la transformación de pregnenolona en progesterona. El epostane se ha indi-

* Médico ginecoobstetra, biólogo de la reproducción humana, doctor en ciencias médicas. Servicio de investigaciones y docencia. Maternidad Concepción Palacios. Caracas, Venezuela.

cado para provocar aborto temprano; sin embargo, la alta frecuencia de efectos secundarios indeseables (náuseas, vómitos y cefalea) obliga, casi siempre, a su abandono.⁵

Si bien todas estas acciones se reconocen, el bloqueo del receptor para progesterona es el mecanismo más común, porque los antiprogestágenos muestran más afinidad por los receptores de progesterona que la misma hormona natural (constante de disociación o K_d de aproximadamente 2×10^{-9} M, que es muy similar a la afinidad de los progestágenos).⁶ Además, al interactuar con los receptores, disocian algunas de las proteínas vinculadas con el mismo (proteínas de estrés de 70 a 90 kDa o hsp_{70-90}), lo que conduce a un estado de hiperfosforilación, que hace que disminuya la afinidad para unirse al ADN. También pueden bloquear diversos cambios de la conformación del receptor intracitoplasmático, alterar el proceso de dimerización, interferir con la fosforilación, afectar la unión al ADN o modificar la función de activación de la transcripción intranuclear.⁷ Además, Klein-Hitpass y col.⁸, propusieron que existen dos tipos de antiprogestágenos de acuerdo con su mecanismo de acción intranuclear: tipo I, los que bloquean la unión de la progesterona a los elementos de activación de la transcripción intranuclear, y tipo II, los que impiden directamente la transcripción nuclear.

Una señal de estimulación persistente por parte del complejo antagonista-receptor no puede ser tolerada bioquímicamente; por esta razón, estos receptores casi siempre se restauran al cabo de más

de 24 horas, quizá debido a la síntesis de nuevos receptores.⁶

QUÍMICA DE LA MIFEPRISTONA (RU 486)

La 17 b-hidroxi-11b-(4-dimetilaminofenil)-17a-(1-propinil) estra-4,9-dieno-3-ona, también conocida como mifepristona o RU 38486, es un esteroide sintético que resulta de la sustitución de un hidrógeno en el carbono 11 de la noretindrona (un progestágeno sintético derivado de la 19-nortestosterona) por un grupo beta-4-dimetilaminofenil, que tiene la capacidad de unirse tanto a receptores para glucocorticoides como a los de progesterona.⁹ Esta combinación de efectos se produce porque los receptores humanos para la progesterona y los glucocorticoides comparten, al menos, 50% de la secuencia de aminoácidos en el sitio de unión al ligando.¹⁰

La estructura 11 b-fenil de este fármaco es decisiva para sus propiedades antagonistas, en tanto la cadena 11 b-alifática le proporciona sus propiedades agonistas.⁷ A partir del RU 486 se produjo la segunda generación de antagonistas, con mayor potencia antiprogestacional y menor actividad antiglucocorticoide, que se encuentra actualmente en fase preliminar de estudios clínicos (figura 1).

FARMACOCINÉTICA DE LA MIFEPRISTONA

Este fármaco se absorbe en forma adecuada en la vía gastrointestinal y, después de una dosis oral de 20 mg,

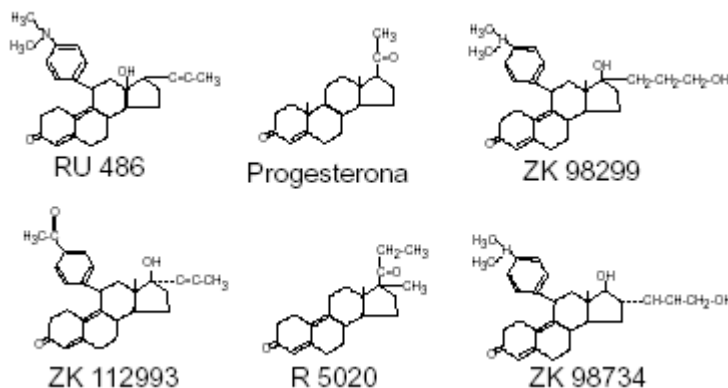


Figura 1. Estructura molecular de la progesterona

su biodisponibilidad es del 69% y la concentración plasmática máxima se obtiene 1.5 horas después, con tiempo de vida media de 24 a 54 horas.¹¹ Debido a su naturaleza lipídica, el paso a través de las membranas celulares se facilita, lo que le permite interactuar con los receptores intracelulares y atravesar la barrera placentaria fácilmente (las concentraciones en la sangre del cordón umbilical resultan la tercera parte de las concentraciones en la sangre materna).¹² A concentraciones plasmáticas terapéuticas, la mifepristona se une en 98% a las proteínas plasmáticas, se metabolizada en compuestos activos metilados e hidroxilados, cuya afinidad por el receptor de la progesterona es del 10 al 20% del compuesto original, mismos que se detectan luego de 10 días de haber ingerido una dosis oral única y se elimina, sobre todo, por la vía biliar y en la orina.¹¹

FARMACODINAMIA DE LA MIFEPRISTONA

Este antagonista se une al receptor para progesterona con una afinidad cinco veces mayor que la hormona natural, al receptor de glucocorticoides con una afinidad tres veces mayor que la dexametasona y al receptor para testosterona con un cuarto de la afinidad con la que se une la hormona natural.

Después que el fármaco interactúa con el receptor para progesterona se produce un cierto grado de activación que no causa la adecuada disociación de las proteínas que se unen al mismo (hsp₇₀₋₉₀), por lo que, en consecuencia, éste se hiperfosforila. Por lo tanto, la mifepristona produce dímeros que son estructuralmente diferentes a los producidos por los agonistas; afectan la activación de la transcripción, la expresión genética normal y la síntesis de proteínas.⁷ (Cuadro 1)

Meyer y col.¹³ demostraron dos sitios de función de activación de la transcripción sobre el receptor para progesterona; el primero en la región aminoterminal (TAF 1), y el otro sobre el dominio de unión al ligando (TAF 2), sobre ambas isoformas del receptor para progesterona (RP-A y RP-B). Este hallazgo es importante porque en presencia de la mifepristona no hay activación de los RP-A, mientras en los RP-B el TAF 2 se encuentra inactivo y sólo el TAF 1 activa la transcripción. Además, como esta medicación se une a ambas isoformas del receptor para progesterona y, al no ser metabolizada por las células blanco, su efecto es más duradero que el de la progesterona natural, lo cual también produce mayor supresión del reciclaje de receptores y, por lo tanto, disminuye los niveles de receptores inactivos capaces de interactuar con la progesterona. Hay indicios de que el RU 486, bajo ciertas condiciones, se comporta como un estimulador débil de la transcripción, con 25 a 50% de la actividad de progestágenos como el R 5020. En efecto, en estados de ausencia de la progesterona, la administración de este medicamento a dosis bajas induce cambios secretores en el endometrio, debido a su acción agonista parcial.¹⁴

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ANTAGONISTAS DE LA PROGESTERONA

Anticoncepción hormonal continua

La progesterona es indispensable para mantener el embarazo, de ahí la utilización de los antiprogestágenos como contraceptivos y abortivos, aunque la posibilidad de uso como anticonceptivos no ha sido evaluada de manera suficiente.¹⁵ Sin embargo, cuando se administra a altas dosis durante la fase folicular del ciclo menstrual altera el desarrollo folicular y retrasa

Cuadro 1. Acciones de la progesterona y la mifepristona sobre el receptor para progesterona

<i>Efecto</i>	<i>Progesterona</i>	<i>Mifepristona</i>
Unión al receptor	+	+
Cambio conformacional	+	alterado
Disociación de las proteínas asociadas al receptor citoplasmático (HSP70-90)	+	+
Fosforilación	+	+++
Dimerización	Homodímeros	Heterodímeros
Unión al DNA	+	+
Activación de la transcripción	+ (PR-A) + (PR-B)	- (PR-A) + (PR-B)

la ovulación, y cuando se indica inmediatamente después de la ovulación, retarda el desarrollo de la fase secretora endometrial e inhibe la expresión de varios factores de crecimiento decisivos para la implantación.¹⁶ La indicación de mifepristona como anticonceptivo anovulatorio tiene el inconveniente que, a largo plazo, se relaciona con alteraciones menstruales que la hacen inaceptable, aunque existen estudios clínicos que han demostrado que el solo efecto de este fármaco sobre el endometrio es suficiente para prevenir un embarazo. Sobre este particular, Gemzell-Danielsson y col.¹⁷ utilizaron un esquema de bajas dosis de mifepristona (2.5 a 5 mg una vez a la semana) durante la fase folicular sin prevenir la ovulación y observaron la inhibición del desarrollo folicular en paralelo con el bloqueo en la expresión de factores de crecimiento endometriales, en forma similar al efectuado por un régimen de altas dosis. Así, en un estudio reciente, realizado por Chwalisz y col.,¹⁸ en el que utilizaron un esquema de bajas dosis de mifepristona (5 mg semanal, comenzando el segundo día del ciclo menstrual), aunque sin afectar la ovulación, se redujo la fertilidad por su efecto sobre el endometrio, aunque con resultados inferiores a los de otros métodos anticonceptivos. En 1998, Croxatto y col.¹⁹ evaluaron la efectividad de un régimen secuencial con RU 486, a la dosis de 10 mg diarios durante 15 días, continuada con acetato de nomegestrol, a 5 mg / día, en los siguientes 13 días, para inhibir la anovulación y mantener ciclos menstruales regulares. Con este esquema se obtuvo un endometrio secretor, pero siempre irregular, con eficacia anticonceptiva aceptable. Es importante recordar que existen pacientes en quienes la prescripción de anticonceptivos pudiera estar contraindicada de manera absoluta o relativa.²⁰

ANTICONCEPCIÓN POSCOITAL

Con la administración de una sola dosis de 600 mg de mifepristona durante las siguientes 72 horas a una relación sexual sin protección, se observa una elevada efectividad en la prevención del embarazo, con baja incidencia de efectos secundarios, como náuseas y vómitos. En comparación con el uso combinado de 100 mg de etinilestradiol con 1 mg de norgestrel, tiene menores tasas de embarazo.²¹ Reel y col.²² compararon

el efecto de la mifepristona con un nuevo anti-progestágeno, el CDB 2914, al indicarlo para contracepción poscoital de urgencia en ratas, y obtuvieron mayor eficacia con este último agente.

INDUCCIÓN DEL ABORTO

La mifepristona se prescribe en Europa como provocador de aborto desde hace varios años. En el Reino Unido se permite desde julio de 1991, aunque en Estados Unidos se aprobó el 20 de septiembre del 2000.

El primer estudio clínico de la mifepristona como provocador del aborto se realizó en 1982, por Herrmann y col.,²³ y a partir de ese momento se han efectuado numerosos trabajos clínicos con este fármaco, solo o combinado con prostaglandinas, para interrumpir tempranamente el embarazo. De los ensayos iniciales en los que se probó la eficacia de la mifepristona administrada como medicamento único se pueden obtener conclusiones interesantes. El éxito en la terminación del embarazo se relaciona con el tiempo de la gestación y el régimen terapéutico. Con respecto a la dosis, en embarazos de 49 días o menos, la dosis de 50 a 200 mg / día durante 4 a 7 días resultó en 50 a 86% de abortos completos; es decir, casos en los que la expulsión del producto de la concepción fue completa y, por lo tanto, no fue necesario indicar tratamiento adicional.²⁴ La dosis de 400 a 800 mg durante dos días equivale a una dosis única de 600 mg, que resulta en aborto completo en 80% de los casos; por lo tanto, la dosis única de 600 mg se hizo habitual por su eficacia y comodidad.²⁵ En cuanto al tiempo de la gestación, es evidente que el índice de fracaso terapéutico se incrementa con mayor tiempo de embarazo, por eso la mayor parte de los estudios han limitado su uso a los 49 días de amenorrea, aunque varios trabajos han reportado tasas de abortos superiores al 90% en pacientes con 63 días de amenorrea.²⁶

La prescripción de un análogo de las prostaglandinas junto con mifepristona reúne muchas ventajas: es el esquema más difundido y consiste en administrar 600 mg de esta medicación y a las 48 horas, 400 mcg de misoprostol por vía oral. La prostaglandina se administra dos días después del antiprogestágeno para promover las contracciones uterinas y la rápida y efectiva expulsión del producto de la concepción. Este

esquema tiene una efectividad del 88 al 96.9% de acuerdo con lo reportado por Jain y col.²⁷ En términos generales, el tiempo entre el inicio del tratamiento y el momento del aborto es de alrededor de 48 horas. La administración en conjunto de misoprostol y mifepristona, en comparación con el uso del primero solamente, permite administrar la prostaglandina a dosis menores y, por lo tanto, disminuir los efectos secundarios de la misma, como: dolor abdominal, vómitos, diarrea y fiebre.²⁷ Más aún, el uso del antiprogéstágeno facilita la evacuación quirúrgica uterina pues, administrado 48 horas antes del procedimiento, ya sea en el primero o segundo trimestre, ablanda y dilata el cuello uterino.

El primer ensayo clínico realizado en Estados Unidos a gran escala con mifepristona seguida por misoprostol administrados por vía oral, lo reportaron Spitz y sus colaboradores,²⁸ en 1998, quienes observaron una tasa de aborto del 92% en embarazos menores de 49 días, que disminuyó a 83% cuando la gestación fue de 50 a 56 días. Por su parte, Jain y col.,²⁷ reportaron una tasa de abortos del 94.3 y 93%, para gestaciones menores de 49 días o de 50 a 56 días, respectivamente, con 600 mg de RU 486 seguido de 400 mcg de misoprostol por vía oral.

La administración del antiprogéstágeno se realiza de forma ambulatoria y se ha propuesto que se requieren, al menos, tres consultas médicas. La primera, al momento de la evaluación inicial clínica y paraclínica, seguida de la administración del antagonista. Una segunda visita para administrar la prostaglandina a las 36 a 48 horas y, por último, la evaluación 1 a 2 semanas después para verificar que el aborto fue completo. Es aconsejable tener, durante 2 a 4 h, en observación a la paciente después de la ingestión de los medicamentos que se hará en presencia del facultativo. En los casos en los que la expulsión del producto de la concepción no se produzca espontáneamente se intentará una dosis adicional de misoprostol de 200 mcg, con lo que en la mayor parte de los casos se tendrá éxito. Si la terminación del embarazo no se consigue después de administrar el antiprogéstágeno se recomienda la evacuación quirúrgica del útero, pues se sabe que el RU 486 atraviesa la barrera placentaria y existe la posibilidad de anomalías fetales.¹² Sobre este último punto, no se han podido demostrar efectos teratogénicos en fetos de

monos;²⁹ sin embargo, Jost,³⁰ señaló el registro de alteraciones del crecimiento y defectos en el cierre craneal y en la columna vertebral en camadas de conejas expuestas al fármaco. Es importante destacar que aunque el fármaco podría relacionarse con sirenomelia en humanos, también hay reportes de neonatos sanos de madres que recibieron mifepristona durante el embarazo y decidieron continuarlo.³¹

Las pacientes elegidas deben contar con un estudio ecográfico obstétrico, confirmar la edad de gestación y no deben existir sospechas de embarazo ectópico. Se descartará a las pacientes con enfermedades cardiovasculares y defectos de la coagulación, así como otras contraindicaciones al uso de prostaglandinas. La prescripción de los antiprogéstágenos y las prostaglandinas debe ser cautelosa en pacientes con intervenciones uterinas previas, “útero inferiorizado”, pues se han reportado casos de roturas uterinas con su uso durante el segundo trimestre. De igual manera, se requerirá el consentimiento expreso de los cónyuges y se hará constar en el registro médico la precisa indicación de la interrupción del embarazo atendiendo a las exigencias de la legislación del aborto vigente en un determinado momento y país.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL EMBARAZO ECTÓPICO

El tratamiento médico del embarazo ectópico casi siempre es posible cuando la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (b-hCG) es menor de 15,000 mUI/mL o simultáneamente con un saco gestacional menor de 35 mm.³² Se prescribe, fundamentalmente, metotrexato a dosis única de 1 mg/kg o 50 mg/m² de superficie corporal por vía intramuscular, el cual arroja una tasa de éxito entre 80 y 90%. Gaviño Gaviño y col.,³³ han indicado el metotrexato a dosis única intramuscular de 50 mg debido a la gran afinidad que tiene este antimetabolito sobre el trofoblasto, reportando la remisión completa del cuadro en 14 de 15 pacientes. En un trabajo reciente, Terán Dávila,³⁴ comunicó el uso de metotrexato en embarazos ectópicos, algunos inclusive con embrión vivo, aunque estos casos casi siempre requieren dosis adicionales del medicamento.

Por el contrario, los resultados con la indicación de mifepristona en el tratamiento médico del embarazo

ectópico no roto son desalentadores. En uno de los estudios de mayor número de casos en el que se trataron a 28 pacientes con esa afección con 200 mg al día de mifepristona durante cuatro días, sólo cuatro de ellas no requirieron intervención quirúrgica adicional.³⁵ Aunque la asociación de metotrexato con un antiprogéstágeno podría elevar la eficacia al evitar la rotura tubárica y el hemoperitoneo y, además, ayudaría a disminuir la dosis sérica necesaria del metotrexato para inducir un efecto citotóxico, que se estima en 1 $\mu\text{Mol/L}$, con lo cual disminuirían los efectos secundarios del antimetabolito.³³ Sobre este particular, Perdu y col,³⁶ realizaron un estudio fase II no aleatorio, en el que administraron metotrexato a dosis de 50 mg / m² por vía intramuscular y 600 mg de mifepristona, en comparación con la sola indicación de metotrexato. Se observó que el esquema combinado produce una reducción más rápida de las concentraciones séricas de β -hCG, y disminución del riesgo de rotura tubárica y hemoperitoneo, en comparación con la indicación de metotrexato solo.

INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO

La indicación de antiprogéstágenos para la inducción del trabajo de parto radica en que su administración con fines de terminar el embarazo a edad gestacional temprana, ha mostrado un aumento de la actividad uterina y modificaciones cervicales. Un aspecto que vale la pena resaltar es que la indicación de un fármaco al final del embarazo debe ser no sólo eficaz, sino también segura; por esta razón, su prescripción debe ser rigurosamente evaluada con ensayos controlados. En estudios iniciales realizados con animales de laboratorio, el uso de la mifepristona para inducir trabajo de parto en embarazos normales, no ha reportado toxicidad en la madre ni en las camadas.³⁷ Los estudios en seres humanos han evaluado esta indicación del RU 486. Por ejemplo, en un estudio piloto doble ciego efectuado en 112 mujeres con embarazos entre 37 y 41 semanas de evolución y con cuellos uterinos desfavorables para la inducción, se encontró que 200 mg/día, durante dos días, fueron suficientes para provocar el inicio del trabajo de parto en 31 de 57 pacientes tratadas. En el grupo placebo, integrado por 55 pacientes, hubo 10 inicios espontáneos de trabajo de parto y entre ambos grupos no hubo diferencias en la evolución neonatal.³⁸

De acuerdo con las pruebas reunidas hasta ahora, la mifepristona parece tener cierta efectividad en la inducción del trabajo de parto; sin embargo, el tema de la seguridad preocupa a muchos, lo cual le resta muchos puntos más a la hora de compararlo con los métodos tradicionales de inducción, como la prescripción de dinoprostona, señalada por Quesnel García-B,³⁹ o de misoprostol, comunicado por Agüero.⁴⁰ De este modo, a pesar del aparente éxito obtenido con el uso del RU 486 para madurar el cuello uterino e inducir el trabajo de parto en embarazos a término con fetos vivos y como la mifepristona atraviesa la barrera placentaria, existe el temor de que produzca efectos desfavorables en el feto y en el neonato, en especial los relacionados con su capacidad como antiglu-cocorticoide. Por esta razón, los investigadores están preparando diversas estrategias para la búsqueda de antiprogéstágenos más seguros y efectivos para esta indicación obstétrica.

TRATAMIENTO DE LA LEIOMIOMATOSIS UTERINA

Debido al efecto promotor del crecimiento de la progesterona sobre los leiomiomas y la demostración de concentraciones muy altas de receptores para progesterona (ambas isoformas) en miomas, aunado a una relación positiva entre el número de estos receptores y el tamaño de los miomas, la indicación de anti-progéstágenos tiene cabida en el tratamiento médico de esta afección.⁴¹ También debe considerarse la posibilidad de que los leiomiomas puedan ser sensibles a la progesterona debido a que hay incremento en el número de mitosis en los miomas extirpados durante la segunda mitad del ciclo.⁴² En efecto, Murphy y col.,⁴³ realizaron un estudio clínico en 10 pacientes con leiomiomas uterinos tratadas con 50 mg diarios de RU486 durante tres meses, vigilando el tamaño de los miomas a través de ultrasonido tridimensional, y demostraron reducción del tamaño de los miomas en nueve de ellas. El tamaño de los miomas disminuyó, en promedio, 22% a las cuatro semanas de tratamiento, 39% a las ocho semanas y 49% a las 12 semanas. La tolerancia fue adecuada y todas las pacientes permanecieron en amenorrea durante el tratamiento. Es importante añadir que realizaron la inmunohistoquímica de los leiomiomas en seis de las pacientes

a quienes se practicó histerectomía, y encontraron disminución del contenido de receptores para progesterona en los miomas y el miometrio.

TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS

En términos generales, la indicación de la mifepristona para el tratamiento de la endometriosis se ha limitado para controlar el dolor pélvico en pacientes que no han reaccionado favorablemente a otros tratamientos. Se ha prescrito en dosis diarias de 5 a 100 mg, durante 3 a 6 meses, sin producir regresión macroscópica de las lesiones; sin embargo, mantiene la mejoría sintomática durante 1 a 2 años después de suspender el tratamiento. La indicación de dosis bajas para disminuir los efectos antiglucocorticoides produce sangrado genital irregular, como lo han señalado Kettel y col.⁴⁴

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME PREMENSTRUAL

Se han publicado muy pocos estudios en relación con la indicación de antagonistas de la progesterona para el tratamiento del síndrome premenstrual. En uno de ellos, publicado por Schmidt y col.,⁴⁵ se administró mifepristona a 14 pacientes con el síndrome, a la mitad de la fase lútea, a una dosis muy elevada para garantizar el bloqueo de todos los receptores uterinos para progesterona y provocar la luteolisis en todos los casos. Así, se administró el medicamento a dosis única de 25 mg/kg vía oral solo o 12.5 mg/kg oral combinado con 2,000 UI de hCG intramuscular, observándose que en ningún caso hubo mejoría de los síntomas. En otro estudio, de Chan y col.,⁴⁶ se administraron cuatro dosis muy bajas, de 5 mg, en días alternos a partir del tercer día posterior del pico de LH, sin obtener resultados satisfactorios.

SÍNDROME DE CUSHING

El tratamiento con mifepristona puede ser útil en el control del síndrome de Cushing por su efecto antiglucocorticoide. En efecto, se ha reportado la corrección de la alcalosis metabólica, la hiperglucemia y la hipertensión asociadas al síndrome con dosis de 200 a 400 mg al día.⁴⁷ Por el contrario, en la enfermedad de Cushing, la mifepristona no es recomendable porque

el efecto antiglucocorticoide aumenta las concentraciones de ACTH y cortisol.

ANTICONCEPCIÓN MASCULINA

Se ha observado que la mifepristona puede afectar la motilidad espermática y la reacción acrosómica; por estas razones se está estudiando su uso a futuro como método anticonceptivo masculino.⁴⁸

TRATAMIENTO MÉDICO DEL MENINGIOMA

El meningioma es un tumor intracraneal, generalmente benigno, pero a veces difícil de extirpar, por la posible compresión e invasión a estructuras cerebrales y vasos sanguíneos. Estos tumores poseen receptores para estrógenos y progestágenos, más frecuentes los últimos, y por ello es lógico suponer la posibilidad de limitar el crecimiento de estos tumores con antiprogéstágenos y facilitar así su extirpación quirúrgica⁴⁹ en pacientes en los que el tumor es inoperable y con síntomas progresivos. Haak y col.,⁵⁰ demostraron que la mifepristona puede indicarse como terapia complementaria, a dosis de 200 mg diarios por vía oral. En definitiva, los efectos del antiprogéstágeno en el tratamiento del meningioma son limitados y deben realizarse estudios controlados para evaluar su eficacia.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA

La indicación de la mifepristona como tratamiento complementario del carcinoma de próstata se encuentra en sus etapas iniciales. Lin y col.,⁵¹ han señalado que las líneas celulares de cáncer de próstata humano insensibles a andrógenos (PC-3 y DU 145) y las líneas sensibles a andrógenos (LNCaP), demuestran una respuesta que depende de la dosis del antiprogéstágeno. Las dosis de 1 nM estimulan el crecimiento de las líneas LNCaP y PC3, mientras que dosis mayores de 1 μ M inhiben el crecimiento tumoral.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama se relaciona claramente con el medio hormonal y la mayoría de los investigadores acepta que los estrógenos constituyen un factor de riesgo

importante en su aparición, junto con otras hormonas esteroides, como la progesterona, y ciertos factores de crecimiento.⁵² Sobre este particular, Jordan y col,⁵³ y Febres-Balestrini,⁵⁴ señalaron que la progesterona estimula la actividad de la enzima 17-hidroxiesteroide reductasa, que promueve la conversión intracelular de estrona en estradiol, lo cual puede ser el condicionante del aumento de la actividad proliferativa sobre el epitelio mamario observada durante la fase lútea del ciclo menstrual.

Se ha estudiado el efecto del RU 486 en líneas celulares de cáncer de mama humano con receptores para progesterona; así, por ejemplo, la línea T47D posee receptores estrogénicos y progestagénicos y responde al tamoxifeno y la línea celular MCF-7 reacciona ante los estrógenos sintetizando el receptor para progesterona. Ambas líneas celulares son sensibles al RU 486 y este efecto antiproliferativo no se observa en líneas celulares que no expresan receptores para progesterona.⁵⁵ El mecanismo por el cual existe una actividad antiproliferativa aditiva entre la mifepristona y el tamoxifeno se explica, parcialmente, por la inducción agregada de la apoptosis sobre los receptores de estradiol y progesterona, quizá controlado por la reducción gradual del oncogen bcl-2, que bloquea la apoptosis.⁵⁶ La mifepristona, al igual que otros antiprogestágenos, estimula la actividad de la enzima 17-hidroxiesteroide oxidasa local, por lo cual disminuyen los niveles intracelulares de estradiol.⁵³ Por su parte, Bakker y col.,⁵⁷ han señalado que el tamoxifeno podría inducir la aparición de receptores de progesterona en el cáncer y, de esta manera, ayudaría a contrarrestar los efectos de la concentración elevada de estrógenos que pueden acompañar al tratamiento con mifepristona. En definitiva, cuando se prescriben ambos fármacos al mismo tiempo tienen efecto complementario.

Existen pocos estudios realizados en seres humanos sobre la efectividad del RU 486 en el tratamiento del cáncer de mama. El primer estudio clínico se efectuó en Francia, en 1987, y se llevó a cabo en mujeres posmenopáusicas con carcinoma avanzado de la mama en quienes habían fracasado la hormonoterapia con tamoxifeno, la quimioterapia o la radioterapia.⁵⁸ La administración de mifepristona (200 mg/día) produjo regresión parcial o estabilización de las lesiones en 12 de 22 de los casos (53%), después de 4 a

6 semanas de tratamiento. Sólo se midieron los receptores para progesterona en ocho de los casos, destacando que de las pacientes que reaccionaron favorablemente a la terapia, todas tenían receptores positivos para progesterona, mientras que en las que no hubo respuesta, ninguna tuvo receptores positivos. La mifepristona demostró tolerancia adecuada y un curioso efecto analgésico en los casos con metástasis óseas. Otro estudio clínico se realizó en 1990, y se hizo en 11 pacientes posmenopáusicas con carcinoma mamario metastásico que habían recibido tamoxifeno como primera línea de tratamiento.⁵⁹ Enseguida se les administró RU 486 durante 3 a 34 semanas (200-400 mg/día). En seis casos se detuvo el progreso de la enfermedad durante 3 a 8 meses, pero no hubo remisión de las lesiones. Un caso experimentó remisión parcial durante cinco meses. De nuevo, en este estudio se observó que las pacientes en las que hubo respuesta tenían receptores progestagénicos positivos en el tumor. También se ha observado que otros antagonistas de la progesterona, tales como: ORG 31710, ORG 31806, ZK 98299 y ZK 112993, tienen acciones antiproliferativas en la mama similares o mayores que el RU 486.^{6,60} Por estas observaciones puede concluirse que faltan estudios controlados que evalúen la eficacia de nuevos antagonistas de la progesterona y, además, asociados con los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs), como el raloxifeno o toremifeno, como parte del tratamiento del cáncer de mama.

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON MIFEPRISTONA

Se ha reportada la coexistencia de náuseas y vómitos incluso en 30% de los casos, que suelen ser más leves que los vinculados con el tratamiento con prostaglandinas.¹¹ El efecto antiglucocorticoide presenta un serio inconveniente en el tratamiento de larga data; sin embargo, actualmente se están produciendo nuevos antiprogestágenos con actividad antiglucocorticoide cada vez menor, como el CDB-4124.⁶¹ El uso de antiprogestágenos para la terminación del embarazo temprano se ha relacionado en raras ocasiones con complicaciones cardiovasculares severas; por esta razón se recomienda contraindicar su uso a pacientes con riesgo cardiovascular o

fumadoras mayores de 35 años de edad. Es razonable considerar que siempre están latentes los efectos teratogénos. La administración por tiempo prolongado de mifepristona (para el tratamiento de la endometriosis, del meningioma o el cáncer de mama, por ejemplo) aumenta las concentraciones circulantes de cortisol y ACTH para compensar su efecto antiglucocorticoide. Otros efectos a largo plazo incluyen crisis vasomotoras, amenorrea transitoria, ginecomastia y fatiga.¹¹

COMENTARIO Y CONCLUSIONES

Los antagonistas de la progesterona se vienen imponiendo, paulatinamente, en el tratamiento de varios padecimientos; sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos cada vez más potentes y con menos efectos secundarios, ampliará el horizonte terapéutico y facilitará la posibilidad de combinarlos con otros medicamentos para obtener mejores resultados clínicos. Creemos que en el futuro se prescribirá cada vez más este tipo de fármacos.

REFERENCIAS

1. Milgrom E, Atger M, Baulieu EE. Progesterone in uterus and plasma. IV. Progesterone receptor(s) in guinea pig uterus

- cytosol. *Steroids* 1970;16:741-54.
2. Terán Dávila J, Rosales JC. Antiprogestágenos. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1998;58:121-34.
3. Sánchez-Criado JE, Bellido C, Tébar M, Ruiz A, Gonzalez D. The antiprogesterin RU 486 dissociates LH and FSH secretion in male rats: evidence for direct action at the pituitary level. *J Endocrinol* 1999; 160: 197-203.
4. Phillips A, Hahn DW, McGuire J. Inhibition of pregnancy before and after implantation in rats with monoclonal antibody against progesterone. *Contraception* 1988;38:109-16.
5. Birgerson L, Ölund A, Odland V. Termination of human early pregnancy with epostane. *Contraception* 1987;35: 111-20.
6. Horwitz KB. The tamoxifeno biology of RU 486. Is there a role for antiprogesterins in the treatment of breast cancer? *Endocr Rev* 1992; 13:146-163.
7. Castellano PL, Murphy AA. RU 486 and the Gynecology patient. *Adv Obstet Gynecol* 1995;2:179-96.
8. Klein-Hitpass L, Cato ACB, Henderson D, Ryffel GU. Two types of antiprogesterins identified by their differential action in transcriptionally active extracts from T47D cells. *Nucleic Acids Res* 1991;19:1227-34.
9. Peterson CM. Progestagens, progesterone antagonists, progesterone and androgens: synthesis, classification and uses. *Clinical Obstet Gynecol* 1995;38:813-20.
10. Misrahi M, Atger M, d'Auriol L, Loosfelt H, Meriel C, Fridlansky F, et al. Complete aminoacid sequence of the human progesterone receptor deduced from cloned cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;143:740-48.

Nota: las siguientes 51 referencias bibliográficas pueden consultarse directamente con el autor: catireteranhotmail.com

Alteraciones menstruales. Gráfica menstrual y terminología*

Dr. Lázaro Pavía Crespo

El diagnóstico de los padecimientos genitales es, en muchos casos, muy difícil y en algunos, casi imposible. Esto se debe a que la mayor parte de los ginecólogos siguen la escuela de Walther, o sea, hacer el diagnóstico basándose principalmente en las lesiones anatomopatológicas y dándole un lugar secundario al interrogatorio.

La Escuela Fisiopatológica ha venido a modificar los estudios clínicos fundándose principalmente en los trastornos funcionales, adquiriendo mayor importancia el interrogatorio.

A pesar de esto, las escuelas alemana, francesa y americana, no le dan la importancia debida al interrogatorio, si bien, la escuela alemana es la que mejor estudia este capítulo. Como nuestros conocimientos están basados principalmente en estas escuelas, tenemos las mismas deficiencias a este respecto.

Por el interrogatorio se obtienen datos muy valiosos, los cuales sirven para hacer diagnósticos muy completos. Casi perfectos.

Tenemos un indicador muy importante de la función genital, al cual no se le ha dado la debida importancia, y que, a diferencia de las otras ramas de la medicina, sólo existe en el aparato genital femenino. Dicho indicador es la menstruación. En las demás ramas de la Medicina, tomamos la anamnesis desde el principio del padecimiento, y no tenemos nada que nos señale si el organismo estaba o no predispuesto para tal o cual padecimiento, y en el caso de que haya algunos

datos a este respecto, son tan de poco valor, que casi no ayudan al estudio de la enferma. En cambio, en ginecología tenemos la MENSTRUACIÓN que se presenta desde que el aparato genital principia a funcionar, y nos indica el estado normal o patológico de éste, siendo este dato de gran valor para el diagnóstico del padecimiento genital.

El 80% de las mujeres pueden considerarse normales desde la menarca y durante la nubilidad, principiando los trastornos genitales conjuntamente con las relaciones sexuales, y la vida genital activa de la mujer.

La menstruación normal tiene las siguientes características: periodicidad, es decir, se presenta cada 28 días; duración, dura de 3 a 4 días; intensidad, las pérdidas sanguíneas son en cantidad regular; y de predominio diurno, siendo más abundantes de día que por la noche.

Cualquier otra forma de presentar la menstruación debe considerarse como patológica, como la proyomenorrea, la opsomenorrea, la hipomenorrea, la hipermenorrea, la oligomenorrea, la polimenorrea y la nictomenorrea. Existe la costumbre de considerar a estas formas menstruales como normales y OPITZ señala a la proyo y a la opsomenorrea, siempre que sean desde la menarca, como normales, lo cual considero un error.

En la literatura francesa, italiana y americana, no he encontrado ninguna gráfica para representar los diferentes trastornos del sangrado menstrual. Solamente en la literatura alemana, argentina y española he encontrado la gráfica de KALTENBACH (Fig. 1). Esta gráfica tiene la forma de un paralelogramo dividido longitudinalmente en tres secciones, las cuales corresponden a la intensidad de las pérdidas

Ginecólogo del Hospital General de México

* Reproducido de Ginecología y Obstetricia de México 1949; IV (jul-Ag):272-80.

sanguíneas (poco, regular y mucho). Verticalmente está dividido por rayas gruesas en siete porciones, que corresponden cada una de ellas a un mes de 28 días, y cada una de estas divisiones está subdividida en cuatro, correspondiendo cada una de ellas a una semana. En esta gráfica es difícil hacer las anotaciones correspondientes a la periodicidad y a la duración de los menstruos, y sólo nos sirve para tener una idea a grandes rasgos, de la forma del sangrado, por lo que no es posible utilizarla fácilmente.

KALTENBACH tiene un sello de goma especial, para imprimir la gráfica y hacer las anotaciones necesarias.

Como decíamos, cada división vertical co-rresponde a 7 días y es difícil anotar si la regla dura dos, tres, hasta 7 días, pues la apreciación en este sentido, y la interpretación, sería muy variada. Además, como las divisiones corresponden a espacios de 28 días, cuando la enferma regla cada 30 días, no podría usarse fácilmente la gráfica. Las mismas representaciones gráficas de las diferentes formas de sangrado utilizadas por Roberto SCHRODER al tratar de la patología de la menstruación, son sumamente esquemáticas y sólo pueden utilizarse con fines didácticos, y no podrían utilizarse fácilmente para los estudios clínicos cotidianos.

Teniendo en cuenta la importancia del estudio del sangrado uterino, y en vista que durante un gran número de estudios hechos en enfermas ginecológicas observé que ciertos padecimientos tenían sangrados tan típicos que era posible hacer el diagnóstico por la forma del sangrado, y siendo insuficiente para esta clase de estudios, la gráfica de KALTENBACH-SCHRODER, he ideado la gráfica que con el presente trabajo doy a conocer.

La gráfica comprende a los doce meses del año y a los 365 días del mismo. Para facilitar la descripción de la gráfica, me referiré solamente a una sección de la misma. (Fig. 2).

Está formada por un paralelogramo rectangular, dividido horizontalmente por 5 líneas en 6 espacios iguales. La línea central, que puede considerarse el eje de la gráfica, está trazada con un grafio ligeramente abierto, para que destaque. Estas seis divisiones corresponden: las tres superiores, a las pérdidas sanguíneas durante el día, y las tres inferiores a las pérdidas sanguíneas durante la

noche. Cada una de las divisiones corresponde a la cantidad del sangrado: escaso, regular y abundante. La abundancia del sangrado se anota a partir de la línea central.

Verticalmente está dividida por líneas delgadas que corresponden a cada uno de los días del año. A su vez, en secciones de siete días por líneas ligeramente más gruesas, y en secciones de 28 días por líneas trazadas con grafio abierto para que destaquen.

En las divisiones verticales señala el número de días que dura el sangrado, en tal forma que, después de varias anotaciones sucesivas, podemos interpretar el tipo de sangrado de la enferma en estudio. Como ejemplo describiremos la gráfica del sangrado normal. (Fig. 3).

En ésta observamos las siguientes características: duración de 4 días; el primer día poco; el segundo un poco más; el tercero en cantidad regular; y el cuarto en escasa cantidad, siendo más abundante durante el día que por la noche. Un poco más del doble.

En la gráfica se observan, además de la duración y la intensidad descritas, la “periodicidad”, que está representada con intervalos de 28 días, siendo lo normal de 28 a 30.

Por último, la figura 4 presenta la gráfica del menstruo normal según KALTENBACH-SCHRODER. Como puede apreciarse, observando las dos gráficas del menstruo normal con la que yo propongo, se detallan más precisas las características del sangrado uterino. Esta gráfica es de mucha utilidad también para el partero, pues en ella anota la fecha de la última regla, la del parto probable, y la fecha del parto, pudiendo contar fácilmente y con exactitud el número de días de la duración del embarazo.

ALTERACIONES MENSTRUALES

Terminología

Existen siete alteraciones principales del ciclo menstrual, las cuales son tomadas por algunos autores como ORTIZ, LÓPEZ SANCHO, CALATRONI, etc., como normales siempre y cuando estas alteraciones se presenten desde la menarca, por corresponder al ritmo menstrual particular de la mujer en estudio. Esto da lugar a que numerosas mujeres que desde la nubilidad presentan estos trastornos, no son tratadas tomán-

doseles como normales y, posteriormente, después del matrimonio, presentan trastornos más serios por agravación de la lesión menstrual ya existente.

Esto se debe a que no se ha fijado el tipo menstrual normal de la mujer a pesar de que todos estos trastornos se describen como patológicos, desde ROBERTO SCHRODER hasta la actualidad.

Casi todos los ginecólogos describen incompletamente las alteraciones menstruales, encontrándose en algunos de ellos hasta conceptos antagónicos o no bien precisos; lo cual ha dado lugar a crear una desorientación en la terminología de esas alteraciones, no habiendo en la actualidad ningún estudio que trate con precisión estos diversos trastornos.

Como anotamos anteriormente, a pesar de que las alteraciones menstruales son descritas como patológicas, describiéndose su fisiopatología, alteraciones endometriales, diagnóstico y tratamiento, los mismos autores en algunas enfermas que los presentan, las consideran como mujeres sanas.

Al hablar de alteraciones menstruales nos referiremos a los cambios de las 3 principales características de la menstruación, que son: intensidad, duración y periodicidad. Todas estas alteraciones entran dentro de las anomalías cíclicas descritas por ROBERTO SCHRODER, pues el otro grupo, o sea el de las acíclicas no lo trataremos en este trabajo.

Las características de la menstruación normal a partir de la menarca, características que siempre debe presentar la mujer desde la aparición de la primera regla hasta la menopausia, son las siguientes:

La mujer normal, para ser considerada como tal, durante la nubilidad, o sea el período en que la mujer es apta para la fecundación, comprendido entre la menarca y las primeras relaciones sexuales, no debe presentar un solo período de amenorrea. Las reglas deben ser perfectamente cíclicas, teniendo un tipo, que es el que considero como normal, de 3-4/ 28-30. Esta forma de representar la duración y periodicidad del sangrado menstrual es utilizada por E. LÓPEZ SANCHO, sólo que invertida. Representado así el ciclo menstrual es muy práctico, pues al estudiar una historia clínica, fácilmente puede uno darse cuenta de los cambios que va sufriendo la menstruación. El numerador del quebrado representa los días de duración de la regla. El denominador representa los días que tarda en

presentarse el siguiente menstuo. La regla normal tiene una duración de 3 ó 4 días y la duración del ciclo, o periodicidad, normalmente es de 28 a 30 días. Además, la menstruación es de intensidad media, o sea, que la cantidad de sangre menstrual eliminada es en cantidad regular.

Por último, la regla presenta otras características, las cuales no mencionaremos y sólo trataremos una de ellas, que es el predominio diurno o nocturno, que normalmente es diurno, o sea, que las pérdidas sanguíneas son más abundantes durante el día.

Toda mujer que no presente estas características menstruales debe ser considerada como patológica y, por lo tanto, siendo los trastornos menstruales tan importantes para la vida de la mujer han sido objeto del presente estudio.

Este tipo normal de la menstruación ha sido fijado en forma estadística, encontrándose que durante la nubilidad el 80% de las mujeres lo presentan, siendo el 20% restante mujeres que aunque núbiles presentan ya alteraciones que han dado lugar a que algunos ginecólogos las consideren como normales, siendo esto un error que debe corregirse y precisar categóricamente, cuándo una mujer debe considerarse como patológica, aunque esta patología sea poco notable.

Es de suma importancia el conocimiento de estos trastornos pues teniendo en cuenta que el 80% de las mujeres son normales antes del matrimonio, a consecuencia de numerosos factores post-matrimoniales, las alteraciones del ciclo menstrual van siendo más y más numerosas, bajando el porcentaje notablemente, encontrando después del matrimonio solamente un 20% de mujeres sin alteraciones menstruales.

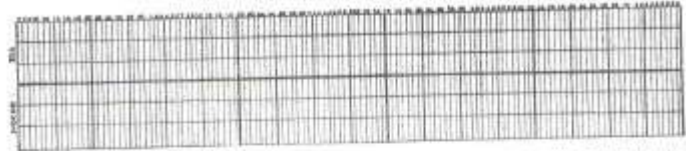
Las causas principales que producen estas alteraciones son numerosas, encontrando entre ellas el contacto sexual, las infecciones genitales agudas, subagudas o crónicas, los traumatismos obstétricos, los abortos, los traumatismos como golpes, caídas, etc.

ROBERTO SCHRODER, que es uno de los autores que mejor ha descrito las alteraciones menstruales y a partir del cual se han desenvuelto los estudios posteriores, sólo menciona las alteraciones sin darles una denominación, describiendo las alteraciones de la intensidad, duración y periodicidad, entre los trastornos cíclicos; término por él usado y que posteriormente ha seguido empleándose por los diversos autores.

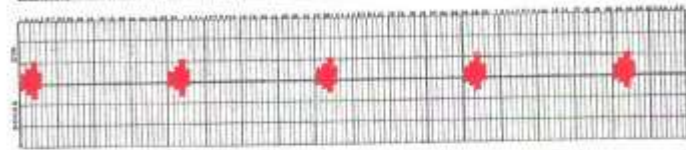
ALTERACIONES MENSTRUALES

DR. LAZARO PAVIA CRESPO

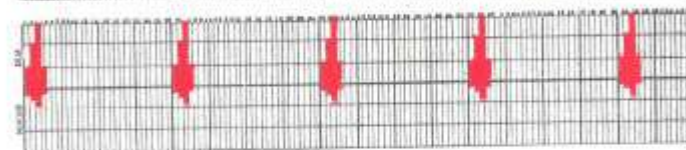
AMENORREA



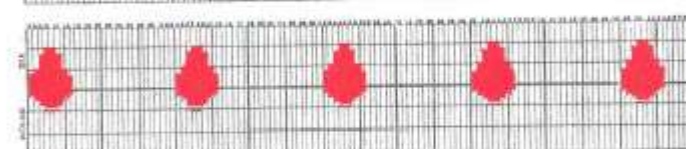
HIPOMENORREA



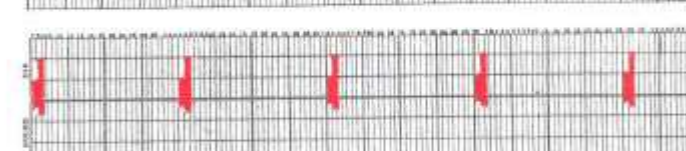
HIPERMENORREA



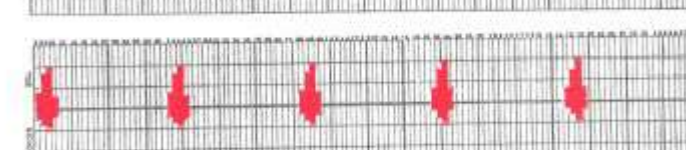
POLIMENORREA



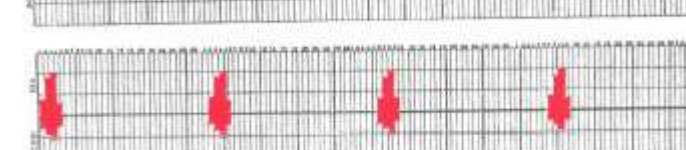
OLIGOMENORREA



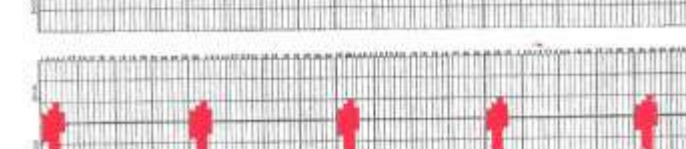
PROYOMENORREA



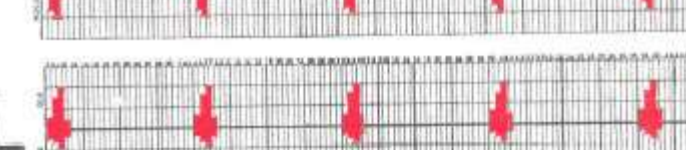
OPSOMENORREA



NICTOMENORREA



MENSTRUO-NORMAL



Alteraciones menstruales	Tratado de Ginecología E. Opitz (Seitz)	Alemanes	Si faltan los periodos	Trastornos Funcionales del Aparato Genital de la Mujer. Gastón Cotte 1929	El Fibroma Uterino J. Ducuing.	Tratado de Ginecología López Sánchez 1931	Tratado Elemental de Ginecología Juan Carlos Ahumada	Ginecología Calatroni	Endocrinología en la Práctica Moderna Wolf	Ginecología Crossen y Crossen	Alteraciones Menstruales Terminología Dr. Lázaro Pavila Crespo-1973
Autores		Francesés	Francesés	Francesés	Francesés	Español	Argentino	Argentino	Americano	Americano	Mexicano
Amenorrea			Ausencia de reglas	Ausencia de reglas		Menstruación suprimida o ausente	Ausencia de la menstruación por interrupción del ciclo ovárico		Falta de regla	Falta de regla	A-sin menorrea Menstruo sin menstuo
Hipomenorrea			Menstruo disminuido	Menstruo disminuido			Regla escasa en cantidad y duración (Hipo y Oligo- menorrea).	Regla escasa de poca duración (Hipo y Oligo- menorrea).	Escasa duración 1 a 2 días (Hipo y Oligo- menorrea)		Hipo-escaso. Escaso menstuo
Hipermenorrea			Menstruo demasiado abundante	Menstruo demasiado abundante	Exageración de las reglas en cantidad y duración. Hiper- menorrea y (Poli- menorrea).	Aumento de la cantidad de dangle en cada período.	Regla aumentada en cantidad y duración (Hiper y Poli- menorrea).	Regla abundante y prolongada. (Hiper y Poli- menorrea).	Aumento de la intensidad de la Hemorragia menstrual		Hiper- abundante Abundante menstuo
Polimenorrea	Menstruación de intensidad anormal o de extraordinaria duración (Hiper- menorrea y Poli- menorrea).	Mayor frecuencia de las reglas (Proyo- menorrea).	Acortamiento del ciclo. (Proyo- menorrea).	Mayor frecuencia de los periodos (Proyo- menorrea).	Acortamiento del ciclo. (Proyo- menorrea).		Acortamiento del ciclo apareciendo la menstruación cada 17, 18, 19, 20, 21, y 22 días aproximadamente. (Proyomenorrea).	Períodos cada 16 a 21 días. (Proyo- menorrea)			Poli-muchos Menorrea- menstuo Menstruo que dura muchos días
Oligomenorrea	Menstruación demasiado débil (Hipo- menorrea).	Reglas o intervalos muy retrasados (Opso- menorrea).				Menstruación disminuida (Hipo- menorrea)	El ciclo se alarga apareciendo la menstruación cada 6, 8 ó 10 semanas. (Opsomenorrea y Amenorrea).	Cada 40 ó 60 días o más (Opso y Amenorrea).	Alargamiento del ciclo ovárico (Opso- menorrea).	Menstruo disminuido o demasiado débil (Hipo- menorrea)	Oligo-pocos Menstruo que dura pocos días
Opsomenorrea	Si el período se presenta a intervalos demasiado largos.										Opso- demasiado tarde Menstruo retrasado

Alteraciones menstruales	Tratado de Ginecología E. Opitz (Seitz)	Trastornos Funcionales del Aparato Genital de la Mujer. Gastón Cotte 1929	El Fibroma Uterino J. Ducuing.	Tratado de Ginecología López Sánchez 1931	Tratado Elemental de Ginecología Juan Carlos Ahumada	Ginecología Calatroni	Endocrinología en la Práctica Moderna Wolf	Ginecología Crossen y Crossen	Alteraciones Menstruales Terminología Dr. Lázaro Pavila Crespo-1973
Autores	Alemanes	Francés	Francés	Español	Argentino	Argentino	Americano	Americano	Mexicano
Proyomenorrea	Si el período se presenta demasiado pronto								Proyo- demasiado pronto Menstruo más frecuente o adelantado
Nictomenorrea									Nicto-noche Menstruo de predominio nocturno
Normal	Cada 4 semanas en mediana intensidad que dura 4 días.	Cada 28 días habitualmente 3 ó 4.	Regla de 3 a 5 días cada 28 ó 30 días. Normal y Poli-menorrea).	Regla 28/4.	Eumenorrea de 3 a 7 días cada 3, 4 ó 5 semanas (Poli-Proyo y Opsomenorrea)	Eumenorrea de 4 a 5 días mínimo, 8 ideal cada 28 días más 35 menos 22. (Poli Opso y Proyo-menorrea			3-4/28-30 en cantidad regular de predominio diurno de tipo uterino
Menorragia	Menstruación de intensidad anormal o de extraordinaria duración (Hiper-menorrea y Polimenorrea).		Regla aumentada en duración y abundancia (Poli e Hiper-menorrea).	Menstruación excesiva o prolongada en duración. (Hiper y Poli-menorrea).	Aumento del flujo menstrual en intensidad y duración (Hiper y Polimenorrea).				Hemorragia menstrual
Metrorragia	Cuando la hemorragia se presenta independientemente de la ovulación.	Hemorragia sin periodicidad alguna.		Sangrado de Utero fuera del período menstrual	Hemorragias endometriales irregulares o accidentales				Hemorragia fuera del menstruo

Gran número de autores como DODERLEIN, FAURE y SIREDEY, CROSSEN y CROSSEN y otros, apenas si mencionan las alteraciones menstruales describiendo una que otra de ellas.

Según la terminología que presento en este trabajo con el objeto de precisar los conceptos y evitar las confusiones existentes a este respecto, solamente está de acuerdo con la de OPITZ, en lo referente a la *proyomenorrea* y a la *opsomenorrea*, términos que uso tomados de este autor. WOLF, LÓPEZ SANCHO y CARLOS AHUMADA usan el término de *hipermenorrea* en la misma forma de este trabajo.

Por otra parte, la confusión a que he hecho mención se debe a que, como dijimos, los autores que tratan este asunto usan un término para dos o más características menstruales y otros usan ese mismo término para describir otras características diferentes.

CALATRONI, JUAN CARLOS AHUMADA y LÓPEZ SANCHO denominan *polimenorrea* a las reglas adelantadas, debiendo corresponder esta característica a la *proyomenorrea*. En cambio, OPITZ describe como *polimenorrea* a la regla demasiado larga y de intensidad aumentada, características que corresponden a la *polimenorrea* e *hipermenorrea*, respectivamente.

CALATRONI, WOLF y AHUMADA denominan *oligomenorrea* al alargamiento del ciclo ovárico, debiendo corresponder esta característica a la *opsomenorrea*. En cambio, LÓPEZ SANCHO, CROSSEN y CROSSEN y OPITZ denominan *oligomenorrea* al menstuo disminuido o demasiado débil, característica que corresponde a la *hipomenorrea*.

CALATRONI y AHUMADA denominan *hipermenorrea* a los menstuos abundantes y prolongados, lo cual debe corresponder a la *hipermenorrea* y a la *polimenorrea*, respectivamente.

Además, CALATRONI y AHUMADA denominan *hipomenorrea* a la menstruación escasa y de corta duración, lo cual debe corresponder a la *hipomenorrea* y a la *oligomenorrea*.

En varios trabajos presentados sobre este tema, en Octubre de 1940, en febrero de 1941, en la Revista Médica del Hospital General y en algunos congresos, como la Semana Médica de Occidente, en Guadalajara y las Asambleas de Cirujanos, he tratado de las alteraciones menstruales utilizando la terminología que actualmente presento y no había

abordado este tema hasta ahora, debido a que la literatura argentina y americana han venido a aumentar considerablemente la confusión sobre estos términos. Ahora trataremos las diferentes alteraciones menstruales:

Amenorrea, de a-sin y menorrea-menstruo; es la alteración menstrual que consiste en la falta de presentación de las reglas, fuera de los períodos normales de amenorrea fisiológica, que son: amenorreas de la infancia, del embarazo, de la lactancia y de la menopausia.

Hipomenorrea.- De hipo, escaso; es la alteración caracterizada por la escasa cantidad de escurrimiento sanguíneo durante el menstuo.

Hipermenorrea.- De hiper, abundante; siendo la alteración caracterizada por la abundancia de las pérdidas sanguíneas durante la menstruación.

Oligomenorrea.- De oligo, poco; caracterizada por la duración de pocos días, menos que lo normal del menstuo, o sea, uno o dos días.

Polimenorrea.- De poli, mucho; es la alteración menstrual caracterizada por la duración mayor del número de días, de 5 a 8. Más de 8 días debe considerarse como *menorragia* o *metrorragia*, según los autores. Términos que estudiaremos en un trabajo posterior.

Proyomenorrea.- De proyo, demasiado pronto; caracterizada por el adelanto de las reglas, presentándose éstas con mayor frecuencia, con tipo 3-4/20-25 lo más frecuente. Menos de estos días corresponde a la alteración denominada *disovulia* que sólo mencionaremos.

Opsomenorrea.- De opso, demasiado tarde; es la alteración caracterizada por la presentación tardía de la regla, o sea que la regla se presenta con menor frecuencia, de 11 a 8 veces al año, en lugar de 12 ó 13 que es lo normal. Cuando la regla se presenta después de los 56 ó 60 días debe tomarse como *amenorrea*.

Nictomenorrea.- De nicto, noche; es un término usado por mí para denominar a los menstuos cuando éstos son más abundantes por la noche, o sea de predominio nocturno. En otras condiciones, las enfermas se levantan a cambiarse varias veces por la noche. Alteración semejante a la *nicturia*. Como vimos al principio de este trabajo, considero la menstruación normal de predominio diurno.

En resumen, por medio de este trabajo me propongo someter a la consideración de esta sociedad, la conveniencia de usar una terminología precisa que corresponda a las características de cada una de las alteraciones menstruales descritas por ROBERTO SCHRODER en su estudio sobre Patología de la Menstruación.

Presento a esta Asamblea la forma gráfica de cada una de estas alteraciones menstruales para mayor comprensión de este trabajo, usando no la gráfica KALTENBACH-SCHRODER, sino la gráfica usada por mí desde 1940 y motivo otro trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Faure y Siredey: Tratado de Ginecología.
 Doderlein: Ginecología Operatoria.
 E. Opitz: Tratado de Ginecología.
 S. Recasens: Ginecología.
 E. López Sancho: Tratado de Ginecología.
 Halban y Seitz: Biología y Patología de la Mujer. (Tomos VI y VII).
 Carlos J. Calatroni: Terapéutica Ginecológica.
 Juan Carlos Ahumada: Tratado Elemental de Ginecología.
 Wolf: Endocrinología en la Práctica Moderna.
 Crossen y Crossen: Enfermedades de la Mujer.

1.º Estado de la menstruación.- Como quiera que el embarazo trae consigo la supresión del menstuo, la primera pregunta que se debe hacer es ésta: - *¿Tuvo usted la regla estos últimos meses?* - Si la respuesta es sí, es que no existe embarazo; si la respuesta es no, el embarazo es probable.

Pero la cesación de las reglas no tiene valor más que cuando la mujer está reglada regularmente; por lo tanto, hay que enterarse del estado habitual de la menstruación. Las cloróticas, las cloroanémicas, ven desaparecer a menudo sus reglas durante cuatro o cinco meses.

Reproducido de: Carnot P, Rathery F. Manual de Obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941; pp: 47-70.



Instrucciones para los autores

Ginecología y Obstetricia de México (Ginec Obstet Mex) es el órgano oficial de la Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, aparecen 12 números al año y un suplemento. Se publica en español, con resúmenes en inglés. Ginecología y Obstetricia de México publica trabajos originales, casos clínicos, cartas al editor, editoriales, comentarios de libros publicados e información sobre actividades académicas, relacionados con temas relevantes de la Ginecología y Obstetricia.

Los manuscritos deben prepararse de acuerdo con los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas, desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuyas versiones más recientes se publican (en español) en Ginecología y Obstetricia de México (febrero y septiembre de 2003).

El envío del manuscrito implica que es un trabajo no publicado, excepto como resumen, y que no será enviado simultáneamente a ninguna otra revista. Los manuscritos aceptados para su publicación, serán propiedad de Ginecología y Obstetricia de México y no podrán ser publicados (ni completos ni parcialmente) en ninguna otra parte, sin consentimiento escrito del editor y señalando el crédito respectivo. Los manuscritos no serán devueltos, por lo que se recomienda que el autor conserve una copia completa.

Ginecología y Obstetricia de México somete los artículos recibidos al proceso de revisión por pares abierta, por lo que cada trabajo es revisado al menos por dos árbitros experimentados.

Para la preparación de manuscritos, se ha integrado una lista de cotejo que el autor deberá seguir puntualmente antes de enviar su trabajo (Página 546). Ginecología y Obstetricia de México se reserva el derecho de hacer las modificaciones que considere pertinentes de acuerdo con su línea editorial. Los manuscritos que no se apeguen a estos lineamientos, serán rechazados y se devolverán al autor.

El manuscrito deberá ir acompañado de la cesión de derechos de autor, que se incluye en la página 548 (Favor de fotocopiarla y anexarla al manuscrito).

Lista de cotejo para los autores

Secciones

Por favor, marque con una cruz cada apartado que vaya cubriendo los requisitos especificados.

Título

Preparación general del manuscrito

- ☐ Preparar original y tres copias completas, escritas a doble espacio, en papel blanco, tamaño carta, con márgenes de 2.5 cm. Usar letra Arial, tamaño 11. Acompañar el manuscrito de la versión electrónica en disquete o en CD. Todas las hojas irán numeradas, de preferencia en el ángulo superior derecho. La extensión final del manuscrito debe ser de 10 a 20 cuartillas más cuadros y figuras.
- ☐ Cada sección del manuscrito irá en hoja separada: título, resúmenes, artículo (estructurado según el tipo de trabajo), referencias, cuadros, figuras (con sus respectivos pies).
- ☐ Las fotografías serán originales, acompañadas de una copia tamaño carta. En caso de enviarlas en archivo electrónico, deberán ser en formato tif, a 300 dpi, en disquete o CD independiente del archivo de texto general del trabajo.

Tipo de publicaciones

Ginecología y Obstetricia de México publica cuatro categorías de trabajo:

1. Investigación básica
2. Investigación clínica
3. Revisión temática
4. Caso clínico

- ☐ *Título completo.* Limitado a un renglón, no utilizar abreviaciones (en español y en inglés).
- ☐ *Título corto.* Para cornisas, limitado a la tercera parte de un renglón (o 45 caracteres).
- ☐ *Autores.* Nombre completo y apellidos de todos los autores. Adscripción de los autores. Lugar donde fue realizado el trabajo. Se consideran autores quienes contribuyeron al diseño del estudio, análisis de datos y redacción del manuscrito.
- ☐ *Abreviaturas.* Utilizar las de aceptación universal. En caso de recurrir a abreviaturas no convencionales, se incluirán en una lista, en orden alfabético.

Resúmenes

- ☐ Resumen en español, 200 a 250 palabras. Si el trabajo se presta al formato estructurado deberá ir en la secuencia de: objetivos, material (o pacientes) y método, resultados y conclusiones. En el resumen no se emplearán abreviaturas ni se citarán referencias. Incluirá de tres a diez palabras clave, siguiendo la nomenclatura del MESH.
- ☐ *Abstract* (Resumen en inglés). Con las mismas características del resumen en español (incluyendo palabras clave en inglés). Los trabajos que no incluyan *Abstract*, serán devueltos, sin revisión.

Texto

- ☐ Estructurado de acuerdo con las características del trabajo: introducción, objetivo, material y método, resultados, comentario, conclusiones, referencias bibliográficas.
- ☐ Describir los métodos estadísticos utilizados.
- ☐ Los fármacos y químicos deberán citarse por su nombre genérico.

Referencias bibliográficas

Las referencias no excederán de 10 y deberán incluir trabajos publicados en **Ginecología y Obstetricia de México**.

- ☐ Citar las referencias en la secuencia en que aparecen en el texto, utilizando números arábigos entre paréntesis, colocados después del signo ortográfico que corresponda (es decir, después de coma, punto y coma o punto). Las comunicaciones personales y los datos que aún no se han publicado se mencionarán en el cuerpo del texto, pero no se incluirán como referencias.
- ☐ Las abreviaturas de las publicaciones serán las que utiliza el *Index Medicus*.

Ejemplos

Artículos en revistas

Hernández M, Cuéllar Estrada J, Levario Carrillo M. Corioangioma gigante de la placenta: Informe de un caso. *Ginec Obstet Mex* 2001; 69: 439-42.

Libros

Velásquez Jones L. Redacción del escrito médico. 4a. edición. México: Ediciones médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez; 1999. p. 109.

Capítulos en libros

Velásquez Jones L. Referencias. En Velásquez Jones L. Redacción del escrito médico. 4a. edición. México: Ediciones médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez; 1999. p. 97-116.

Cuadros y figuras

- ☐ Cada uno en hoja separada, numerados según el orden en que aparecen en el texto.

Contribución de los autores

Junto con el manuscrito, el autor principal deberá describir, en una página por separado, la participación de cada uno de los autores (delante del nombre de cada colaborador, anotar el o los números que describan su contribución. Ejemplo: Dr. Alfonso Álvarez 1, 2, 6).

1. Conceptualización y diseño
2. Adquisición de una parte importante de datos
3. Análisis e interpretación de datos
4. Redacción del manuscrito
5. Revisión crítica del manuscrito
6. Asesoría estadística
7. Dar fundamento al proyecto o estudio
8. Supervisión (responsabilidad de todos los aspectos del proyecto o estudio)
9. Otras (especifique) _____

Lo anterior será publicado al final de cada artículo como *Contribución de los autores*.

Envío

Datos personales del primer autor: Nombre, cargo, domicilio, teléfono, correo electrónico y fax.

Todos los manuscritos deberán ser enviados a:

Revista Ginecología y Obstetricia de México

Calle de Nueva York Número 38
Colonia Nápoles. México, D.F.
C.P. 03810. MÉXICO

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

➡ TÍTULO DEL ARTÍCULO: _____

➡ NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES: _____

➡ LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.

➡ TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

➡ NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:	NOMBRE	FIRMA
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

➡ VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

➡ LUGAR: _____ FECHA: _____