GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Contenido

Vol. 69, Octubre 2001

375 **Evaluación de la penetración del medio de cultivo a la cavidad uterina como efecto del lavado cervical previo a la transferencia embrionaria: estudio prospectivo y observacional en piezas obtenidas por histerectomía**

Dr. Alberto Kably, Dr. Samuel Karchmer, Dr. Juan M. Grosso Dr. Carlos Quesnel y Dr. Gerardo Barroso

Se realizó un estudio prospectivo en 16 pacientes con indicación de histerectomía ginecológica, a las cuales se les realizó preparación y lavado cervical previo al procedimiento quirúrgico similar al proceso de transferencia embrionaria, para evaluar los límites de invasión en forma ulterior. El paso del medio de contraste hacia la cavidad uterina se informó sólo en uno de los casos (0.62%), por lo que concluimos que la aplicación de este procedimiento en los procesos de transferencia es seguro y no modifica las condiciones intrauterinas para el desarrollo embrionario.

379 **Influencia de la administración transdérmica de 17-β estradiol sobre la liberación de hormona de crecimiento mediante la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH-1-29) en mujeres climatéricas pre y postratamiento**

Dr. Manuel Vadillo Buenfil, Dra. Laura E. García De León, Dr. Nacu Caracas Portilla, Dr. David González Bárcena

Se realizó el estudio con el objeto de evaluar la influencia de la administración transdérmica de 17-β estradiol sobre la liberación de la hormona de crecimiento en mujeres climatéricas pre y postratamiento mediante la administración de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento. Se concluye que la estrogenoterapia transdérmica no modifica la pulsatilidad de la hormona de crecimiento pero incrementa la magnitud de respuesta al estímulo con GH-RH-1-29, directamente proporcional al tiempo de tratamiento. Consideramos que esta tendencia de mejorar la producción de la hormona de crecimiento puede ser debida a un déficit endógeno de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento, secundario a varios factores incluyendo la falta de estrógenos en la mujer climatérica.

386 **Sistema Informático Perinatal. Latencia de incorporación e impacto en el registro clínico perinatal**

Dr. Ing. Franco Simini, Dra. Alba Fernández, Dr. Claudio Sosa y Dr. José Luis Díaz Rossello

El Sistema Informático Perinatal (SIP), estándar de registro clínico en América Latina y el Caribe, es evaluado en cuanto al tiempo que transcurre hasta que su implantación en una maternidad puede considerarse completa y en cuanto al efecto de las estadísticas obtenidas sobre algunos indicadores de calidad de los datos e indicadores de salud. Se concluye que las maternidades tienen la capacidad de incorporar una herramienta de registro clínico informático para el seguimiento de la calidad de atención y de los indicadores de salud.

390 **El peso fetal al nacimiento como factor de riesgo predisponente para diabetes tipo 2 en la vida adulta**

Dr. Marcelino Hernández Valencia, Dr. Arturo Zárate

Cuando el feto crece en un ambiente intrauterino desfavorable, presenta trastornos en la vida adulta que lo predisponen a sufrir anormalidades metabólicas como obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus no insulino dependiente. Se considera que existe ambiente intrauterino desfavorable en el embarazo asociado con diabetes mellitus, con diabetes gestacional y con desnutrición materna. Los mecanismos por los cuales el crecimiento intrauterino lleva a cambios a largo plazo en el metabolismo de la glucosa y la insulina necesitan estudios moleculares de los islotes pancreáticos para ser esclarecidos.

399 **Diabetes mellitus gestacional y malformaciones congénitas**

M. en C. Brissia Lazalde, Dra. Rocío Sánchez-Urbina, Dr. en Antropología Javier E García de Alba G, M. en C. María de Lourdes Ramírez-Dueñas

El objetivo del presente estudio fue comparar la prevalencia de malformaciones congénitas asociadas a DMG en relación con diabetes mellitus pregestacional y población general. Se detectó un total de 24 casos con malformaciones congénitas. Se encontró una tendencia a un riesgo mayor de malformaciones congénitas en los casos expuestos a DMG, sin que exista una significancia estadística. Se demostró que el antecedente de productos previos macrosómicos es un factor de riesgo importante.

406 **Factores que influyen en la aceptación o rechazo de métodos anticonceptivos en el puerperio**

Dr. Gustavo Romero Gutiérrez, Dr. Gonzalo Martín García Vázquez, Dr. Luis Fernando Huerta Vargas, Dra. Ana Lilia Ponce Ponce de León

Los motivos más frecuentes para la aceptación de métodos anticonceptivos fueron: paridad satisfecha, eficacia de métodos usados previamente y consejos del ginecólogo durante el control prenatal y sala de labor. Los motivos más importantes asociados al rechazo de anticonceptivos fueron: causas atribuibles al esposo y diferimiento en la utilización de anticonceptivos hasta después del puerperio. Se concluye que debido a la presencia de variables significativas entre ambos grupos de pacientes, estas variables se deben tener en cuenta para promover los métodos anticonceptivos en forma individualizada por los médicos del control prenatal, el cual es un periodo propicio para remarcar las ventajas de los métodos.

413 **HACE 55 AÑOS**

Transfusiones de Sangre y Plasma en Obstetricia

Dr. Federico Marín

Reproducción textual del artículo publicado en el número 2, abril-junio de 1946, páginas 97-105.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Contents

Vol. 69, Octubre 2001

375 **Evaluation of the medium culture penetration into the uterus cavity after cervical lavage during embryo transfer: A prospective and observational trial in uterus obtained trough hysterectomy**

Dr. Alberto Kably, Dr. Samuel Karchmer, Dr. Juan M. Grosso Dr. Carlos Quesnel y Dr. Gerardo Barroso

A prospective randomized study was doing in 16 patients (underwent hysterectomy). A cervical lavage was performed previous to the procedure similar to the embryo´s transfer step, subsequently cervical invasion was checking. Medium in the uterine cavity was founded in only one case. We believe that cervical lavage is a secure technique in embryo transfer.

379 **Influence of transdermal 17-β estradiol administration on growth hormone secretion in menopausal women before and after treatment under the stimulus of growth-hormonereleasing hormone (GH-RH)**

Dr. Manuel Vadillo Buenfil, Dra. Laura E. García De León, Dr. Nacu Caracas Portilla, Dr. David González Bárcena

The objective was to evaluate the influence of transdermal administration of 17-β estradiol on growth hormone secretion in menopausal women before and after treatment under the stimulus of growth- hormonereleasing hormone (GH-RH). The results demonstrate that transdermal estrogen therapy does not modify the pulsatility of growth hormone but it does increase the magnitude of response to the stimulus with GH-RH-1-29 proportional to the time of treatment. We consider that this tendency to increase the production of growth hormone could be explained by an endogenous deficit of growth hormone releasing hormone due to a number of factors including the lack of adequate estrogen serum levels in menopausal women.

386 **Perinatal Information System. Adoption and impact in perinatal clinical records**

Dr. Ing. Franco Simini, Dra. Alba Fernández, Dr. Claudio Sosa y Dr. José Luis Díaz Rossello

The Perinatal Information System (SIP) is a clinical record, local management and quality assurance software standard in Latin America and the Caribbean. The time to implement SIP in a Maternity Hospital is evaluated as well as the effect of statistics on perinatal health indicators in subsequent years. The conclusion is that Maternity Hospitals in Latin America and the Caribbean have the capacity to adopt a complex tool of computerized clinical records for quality assurance of perinatal care and monitoring of health indicators.

390 **Fetal weight at birth as a risk factor predisposing to type 2 diabetes mellitus in adult life**

Dr. Marcelino Hernández Valencia, Dr. Arturo Zárate

When the fetus growth in an unfavorable intrauterine environment, this process has implications in the adult life, that predisposes to suffer metabolic abnormalities as obesity, hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus. The unfavorable intrauterine environment includes the pregnancy with diabetes mellitus, pregnancy with gestational diabetes, and pregnancy with maternal undernutrion. Further molecular studies of pancreatic islets are necesary in order to determine the mechanisms for lifelong changes and insulin metabolism due to intrauterine growth.

399 **Gestational Diabetes Mellitus and congenital malformations**

M. en C. Brissia Lazalde, Dra. Rocío Sánchez-Urbina, Dr. en Antropología Javier E García de Alba G, M. en C. María de Lourdes Ramírez-Dueñas

The objective of this study was to compare the prevalence of congenital malformations associated with GDM in relation to pregestacional diabetes mellitus and general population. A total of 24 cases with congenital malformations were detected. There is a tendency to a higher prevalence in comparison with not exposed population. In this study we found that the antecedent of previous macrosomic products is an important risk factor.

406 **Factors influencing postpartum contraceptive acceptance or refusal**

Dr. Gustavo Romero Gutiérrez, Dr. Gonzalo Martín García Vázquez, Dr. Luis Fernando Huerta Vargas, Dra. Ana Lilia Ponce Ponce de León

Main reasons for postpartum contraceptive acceptance were: desire of no more children, satisfaction with previous contraceptive methods and gynecologist counseling during prenatal care and delivery room. Main reasons for postpartum contraceptive refusals were: husband's rejection of postpartum contraceptive use and delay in postpartum contraceptive use after finishing postpartum. It was concluded that according to presence of significant differences between both groups in some variables, these variables should be kept in mind by physicians in promoting contraceptive methods in an individualized fashion during prenatal care. Likewise, owing to husband's rejection of postpartum contraceptive use is needed to incorporate the husbands systematically to the prenatal care and try to convince them for postpartum contraceptive use acceptance.

413 **55 YEARS AGO**

Blood and plasma transfussion in Obstetrics

Dr. Federico Marín

This a reprint of the original article from Volume I of Ginecología y Obstetricia de México.
Number 2, April-June 1946, 97-105.

Ginecología y Obstetricia de México

Evaluación de la penetración del medio de cultivo a la cavidad uterina como efecto del lavado cervical previo a la transferencia embrionaria: estudio prospectivo y observacional en piezas obtenidas por histerectomía

■ Dr. Alberto Kably, Dr. Samuel Karchmer, Dr. Juan M. Grosso Dr. Carlos Quesnel y Dr. Gerardo Barroso

■ **RESUMEN**

La realización del lavado endocervical previo a la transferencia embrionaria, con la consiguiente remoción de moco y elementos de descamación cervical, se ha convertido en una práctica cotidiana en muchos centros de reproducción asistida. Sin embargo, el paso o no de estos medios hacia la cavidad uterina, con la consecuente modificación en el microambiente endouterino no ha sido probado. Para este fin, se realizó un estudio prospectivo en 16 pacientes con indicación de histerectomía ginecológica, a las cuales se les realizó preparación y lavado cervical previo al procedimiento quirúrgico similar al proceso de transferencia embrionaria, para evaluar los límites de invasión en forma ulterior. La edad promedio de las pacientes fue de 36.4 ± 8.6 años. Los diagnósticos preoperatorios fueron sangrado uterino anormal (n=4), miomatosis uterina (n=4), adenomiosis (n=4), pólipos endometriales (n=3) y dolor pélvico crónico (n=1). El peso uterino promedio fue de 127.5 ± 55.4 g el tiempo quirúrgico de 48.8 ± 12.5 mm. El paso del medio de contraste hacia la cavidad uterina se informó sólo en uno de los casos (0.62%), por lo que concluimos que la aplicación de este procedimiento en los procesos de transferencia es seguro y no modifica las condiciones intrauterinas para el desarrollo embrionario.

Palabras clave: Medio de cultivo, lavado cervical, transferencia embrionaria, histerectomía, prospectivo.

(Kably A, *et al.* Evaluación de la penetración del medio de cultivo a la cavidad uterina como efecto del lavado cervical previo a la transferencia embrionaria: estudio prospectivo y observacional en piezas obtenidas por histerectomía. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 375).

■ **ABSTRACT**

Cervical lavage used to remove and cleaning some of the scale elements as well as cervical mucous during embryo transfer has been a regular practice in many reproductive centers worldwide. However, the microenvironment influence using these techniques will or not be detrimental in the embryo development. Under this issue, a prospective study was doing in 16 patients (underwent hysterectomy). A cervical lavage was performed previous to the procedure similar to the embryo´s transfer step, subsequently cervical invasion was checking. The age was 36.4 ± 8.6 years, preoperatory diagnosis was abnormal uterine bleeding (n=4), myomata (n=4), adenomiosis (n=4), endometrial polyp (n=3) and chronic pelvic pain (n=1). Uterine weight was 127.5 ± 55.4 g with a surgical time of 48.8 ± 12.5 minutes. Medium in the uterine cavity was founded in only one case. We believe that cervical lavage is a secure technique in embryo transfer.

Key words: Culture medium, cervical lavage, embryo transfer, histerectomy, prospective.

(Kably A, *et al.* Evaluation of the medium culture penetration into the uterus cavity after cervical lavage during embryo transfer: A prospective and observational trial in uterus obtained trough hysterectomy. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 375).

Centro Especializado Para la Atención de la Mujer, Hospital Ángeles de las Lomas.

El proceso de transferencia embrionaria se ha convertido en una condición decisiva en las técnicas de reproducción asistida para la concepción. Una serie de factores y variables han sido descritos alrededor de este procedimiento. No obstante, las publicaciones que se refieren a la aplicación de esta técnica son pobres, tanto cuantitativa como cualitativamente, sobre todo si a este último adjetivo se le adjudica el valor intrínseco para detallar adecuadamente la realización de este procedimiento.

En forma obvia, se reconoce que para que la transferencia embrionaria sea un éxito, se requiere de tener embriones de buena calidad y un endometrio adecuadamente desarrollado. Sin embargo, la misma técnica para la colocación de estos últimos en la cavidad endometrial presenta múltiples variables que cada centro ha condicionado dependiendo de sus resultados. La aplicación de métodos ultrasonográficos,[1] características y variaciones en el uso y aplicación de los catéteres de transferencia,[2] la utilización de antibióticos en forma profiláctica[3] y los fenómenos biofísicos endomiometrales involucrados durante el desarrollo de estos procedimientos se conforman como un grupo de variables determinantes en este proceso, decisivo en los resultados de implantación y embarazo.

Con base en lo anterior, nuestro grupo ha realizado las transferencias de las últimas tres series (aproximadamente 125 casos), bajo un patrón constante que incluye el lavado cervical, aspiración de moco endocervical, limpieza del exocervix, uso de catéteres flexibles y su aplicación por el mismo observador. El objetivo fue evaluar estas variables por separado, por lo que se precisó iniciar con el análisis del lavado, aspiración y limpieza cervical, con la hipótesis de que al realizar este procedimiento, cierta cantidad de medio de cultivo y aun moco cervical pudiesen penetrar a la cavidad uterina, modificando las ya de por sí sensibles condiciones endometriales.

La aplicación del lavado endocervical previo a la transferencia embrionaria es actualmente de uso cotidiano en los centros reproductivos alrededor del mundo, esto, sin haber evaluado las implicaciones finales para el desarrollo embrionario y su consecuente resultado en las tasas de embarazo. Es por esto que se diseñó un estudio prospectivo en úteros obtenidos por histerectomía, con el objetivo de corroborar los límites de invasión hacia el orificio cervical interno (OCI) del medio de lavado endocervical.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio prospectivo y observacional en el periodo comprendido entre octubre y diciembre de 1999 dentro del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (Hospital Ángeles de las Lomas). En 16 mujeres que iban a ser sometidas a histerectomía ginecológica se realizó un lavado cervical y aspiración de moco previos a la cirugía, como si se realizara una transferencia en tiempo real.

En posición de dorso-litotomía y visualización del orificio cervical externo, previa colocación de espejo vaginal, se realizó lavado de la cavidad vaginal con solución salina (300 cc), con la remoción por aspiración del moco cervical, inmediatamente después se instilaron 3 cc de HTF *(human tubal fluid)* a 5% a 37°C como medio de transferencia, y azul de metileno como fase de contraste (dilución 1:10); utilizando catéter de transferencia Cook suave 4.4 FR (Cook Ob/Gyn, Indiana, USA), para el procedimiento. Fueron registradas cada una de las variables observadas en forma individual, además de que el procedimiento fue realizado por el mismo individuo en cada una de las pruebas de transferencia embrionaria. El procedimiento de histerectomía total abdominal fue realizado utilizando la misma técnica quirúrgica y valorando las características individuales de cada procedimiento para la exacta valoración de los resultados en forma dependiente a cada una de las variables a evaluar.

Posterior al acto quirúrgico e inmediatamente después de la extracción de la pieza a evaluar, se realizó un corte en sentido longitudinal, para la apreciación de los límites de invasión en cada una de las secciones en la pieza quirúrgica, tomando como punto de referencia el orificio cervical interno (OCI). La pieza fue enviada al departamento de patología para su estudio histopatológico posterior.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes candidatas a histerectomía ginecológica de menos de 40 años, sin contraindicación quirúrgica y en donde el procedimiento les fuese realizado durante la fase secretora temprana (similar al momento de la transferencia en tiempo real).

Los criterios de exclusión establecidos dentro del protocolo fueron los siguientes: a) Presencia de pólipos endocervicales; b) mioma endometrial pediculado a canal cervical; c) historia de aborto recu-

rrente; d) antecedente de incompetencia ístmico-cervical; e) historia de trauma cervical; f) procedimientos quirúrgicos cervicales previos (cerclaje, asa diatérmica, etc.) y g) historia de exposición a dietiletilbestrol (DES).

Las indicaciones de histerectomía total abdominal (HTA) fueron las siguientes: sangrado uterino disfuncional (SUD) (n=4), miomatosis uterina subserosa (n=4), adenomiosis (n=4), pólipos endometriales (n=3) y dolor pélvico crónico (n=1).

Análisis estadístico

Se realizó análisis por distribución de población; las variables fueron expresadas por promedio ± la desviación estándar, incluyendo los límites máximos y mínimos de distribución. Los límites de confianza (IC) fueron expresados a 95% con una distribución (n-1) grados de libertad.

■ RESULTADOS

En una población total de 16 pacientes seleccionadas bajo los criterios antes mencionados, la edad promedio fue de 36.4 ± 8.6 años (27-39) con límites de confianza para 95% entre 35.1-38.7, las características por indicación de histerectomía abdominal fueron mencionadas anteriormente.

No se observaron diferencias entre el diagnóstico preoperatorio y el confirmatorio bajo el estudio histopatológico. Se agregó el diagnóstico de adenomiosis en dos de los casos en donde se diagnosticó miomatosis uterina.

El peso uterino promedio fue de 127.5 ± 55.4 g (60-470 g); la tinción del canal endocervical fue observada en todos los casos analizados con el medio de contraste hasta el OCI. En un solo caso (0.62%) estudiado, la invasión fue más allá del canal endocervical y llegó hasta la cavidad uterina.

No hubo diferencias significativas en la técnica quirúrgica aplicada para cada una de las pacientes, los tiempos quirúrgicos fueron valorados con un promedio de 48.8 ± 12.5 minutos y sin complicaciones durante su realización.

■ COMENTARIO

A pesar de los múltiples esfuerzos para determinar las condiciones idóneas en el proceso de transferencia embrionaria, aún permanecen algunas preguntas sin resolver en relación con este evento y su efecto final en los resultados preimplantacionales. La disminución del trauma embrionario durante la transferencia, con la aplicación de múltiples técnicas y el desarrollo de nuevos instrumentos para facilitar el acceso a través de canal endocervical, se han puesto de manifiesto en la actualidad.

Por otro lado, se ha sugerido disminuir los riesgos de infecciones adquiridas con la aplicación profiláctica de medicamentos como medida preventiva previa a la captura ovular, para ser continuados por 48 a 72 horas posteriores a la captura. Sin embargo, las condiciones cervicales para la producción de moco y productos de descamación por la respuesta hormonal que se presenta durante la estimulación ovárica hacen presente la necesidad de una limpieza exhaustiva previa al paso del catéter de transferencia.

El efecto deletéreo por el uso de sustancias en forma externa pudiera contribuir de cierta manera a un desequilibrio dentro de las condiciones intrauterinas requeridas para el desarrollo embrionario, en donde sabemos que los factores asociados al microambiente endometrial juegan un papel determinante para el crecimiento e implantación embrionaria y el subsiguiente embarazo.

Los fundamentos técnicos relacionados con la fertilización *in vitro* en particular y con los procesos de reproducción asistida en general, han sido mencionados en forma extensa. La valoración de los diversos protocolos de hiperestimulación ovárica controlada, técnicas de captura ovular, preparación espermática durante la inseminación ovular, así como los factores relacionados con el desarrollo ovular y embrionario dentro del laboratorio; paradójicamente, el evento final de estos procedimientos es la transferencia embrionaria, de lo cual poco se ha mencionado si lo comparamos con los puntos anteriores; de hecho, en la literatura nacional no existe ningún informe al respecto.

En el presente trabajo se planteó el objetivo de valorar en forma longitudinal el paso de medios de cultivo hacia la cavidad endometrial. A pesar de que no se ha demostrado que dicho fenómeno pudiese tener un efecto nocivo, es de suponerse que la entrada de un medio líquido y/o semiviscoso hacia el endometrio pudiese traer como consecuencia la secreción de sustancias locales y sistémicas (p.ej., prostaglandinas, oxitocina. citoquinas, etc.) que modifiquen el microambiente endometrial y el patrón de contractilidad uterina. Los resultados obtenidos durante el desarrollo de este trabajo no demostraron tener efecto deletéreo

en el proceso de lavado y transferencia uterina, por lo cual éste puede dar confianza al clínico para su realización, con la seguridad de que el proceso de implantación no será alterado.

Por lo anterior, podemos concluir que la técnica de remoción, lavado y aspiración cervical es inocua y no debe modificar en forma subsecuente los resultados de implantación y embarazo, siempre y cuando el resto de variables dentro de la transferencia (tipo de catéter, calidad embrionaria, antibioticoterapia profiláctica, efecto atraumático, etc.) sea bien controlado. ■

■ Referencias

1. Woolcott R, Stanger J. Potentially important variables identified by transvaginal ultrasound-guide embryo transfer. Hum Reprod 1997; 12: 963-66.
2. Mayer J, Nehchiri E, Jones E, Weedon V, Kalin H, Lazendorf S, Oehninger C, Toner J, Muasher S. Prospective randomized analysis of the impact of two different transfer catheters on clinical pregnancy rates. ASRM-CFAS annual meeting 1999. Fertil Steril (Abstracts) p. 173; 72: S144.
3. Egbase P, Udo E, AI-Sharhan M, Grudzinskas J. Prophylactic antibiotics and endocervical microbial inoculation of the endometrium at embryo transfer. Lancet 1999; 21: 651-52.
4. Tur-Kaspa I, Yuval Y, Bider D, Levron J, Shulman A, Dor Jehoshua. Difficult or repeated sequential embryo transfers do not adversely affect in-vitro fertilization pregnancy rates or outcome. Hum reprod 1998; 13: 2452-55.

Ginecología y Obstetricia de México

Influencia de la administración transdérmica de 17-β estradiol sobre la liberación de hormona de crecimiento mediante la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH-1-29) en mujeres climatéricas pre y postratamiento

■ Dr. Manuel Vadillo Buenfil,[1] Dra. Laura E. García De León,[4] Dr. Nacu Caracas Portilla,[2] Dr. David González Bárcena[3]

■ **RESUMEN**

Antecedentes. En la actualidad se ha generado gran interés en el papel que juega la disminución de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento y la hormona de crecimiento y su repercusión en varias partes del organismo como factores responsables de los cambios observados en la mujer climatérica, en especial en el sistema nervioso central, cardiovascular, genitourinario, digestivo y osteomuscular. ***Objetivo.*** Evaluar la influencia de la administración transdérmica de 17-β estradiol sobre la liberación de la hormona de crecimiento en mujeres climatéricas pre y postratamiento mediante la administración de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento. ***Material y método.*** Se incluyeron cinco pacientes con edad promedio de 51 ± 4.1 años, con cuadro clínico y bioquímico de climaterio. Tiempo de evolución: 5.4 ± 4.61 (rango: 1-13 años). Se monitorizó la pulsatilidad de la hormona de crecimiento durante los primeros 120 minutos y tres horas más después de la administración de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH-1-29-NH2), I.V. en bolo (50 µg). La obtención del suero para determinar la hormona de crecimiento se realizó cada 15 minutos antes y después del estímulo. Inmediatamente después se inició la sustitución hormonal con el 17-β estradiol transdérmico (parches de 50 µg) dos veces por semana. La evaluación clínica y el estudio mediante la estimulación con GH-RH-1-29 se realizaron al tiempo 0 (basal), 1, 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento con las mismas condiciones descritas previamente. ***Resultados.*** La pulsatilidad de la hormona de crecimiento antes de iniciada la sustitución estrogénica en los cinco pacientes fue de: X:0.48 ± 0.22; 0.38 ± 0.17; 0.45 ± 0.25 y 0.69 ± 0.29 (Basal, 1, 3 y 6 meses, respectivamente) y de 2.74 ± 1.21; 3.48 ± 1.32 ($p > 0.05$); 4.91 ± 1.57 ($p < 0.05$) y 6.04 ± 1.69 ($p < 0.05$) (p en relación con la basal) postestímulo con GH-RH-1-29, Basal, 1, 3 y 6 meses, respectivamente, postestrogenoterapia transdérmica. Los niveles basales de gonadotrofinas descendieron de 54.68 ± 27 a 33.20 ± 11.23 y de 40.48 ± 12 a 28.30 ± 6.70 (FSH y LH, respectivamente, pre y postratamiento) y los valores basales de estradiol se incrementaron de 1.82 ± 4.06 a 25.95 ± 5.96 después de iniciada la estrogenoterapia. ***Comentarios y conclusiones.*** Estos resultados demuestran que la estrogenoterapia transdérmica no modifica la pulsatilidad de la hormona de crecimiento pero incrementa la magnitud de respuesta al estímulo con GH-RH-1-29, directamente proporcional al tiempo de tratamiento. Consideramos que esta tendencia de mejorar la

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza IMSS, México D.F.

[1]Endocrinólogo: Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica y Departamento Clínico de Endocrinología; [3]Endocrinólogo, alumno de maestría en Ciencias Médicas (IMSS-CONACYT-UNAM); [4]Endocrinólogo, Jefe del Departamento Clínico de Endocrinología. [2]Endocrinóloga Adscrita al Hospital General de Zona No. 2, IMSS, Saltillo Coahuila y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila.

producción de la hormona de crecimiento puede ser debida a un déficit endógeno de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento, secundario a varios factores incluyendo la falta de estrógenos en la mujer climatérica. Nuevas investigaciones serán necesarias para apoyar esta hipótesis y que repercutan en el tratamiento e integridad de la mujer climatérica.

Palabras clave: climaterio femenino, hormona liberadora de la hormona de crecimiento, hormona de crecimiento, estrogenoterapia.

(Vadillo Buenfil M, *et al.* Influencia de la administración transdérmica de 17-β estradiol sobre la liberación de hormona de crecimiento mediante la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH-1-29) en mujeres climatéricas pre y postratamiento. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 379).

■ ABSTRACT

Background. *Great interest has sparked recently the role. that plays the changes that the growth hormone undergoes in the menopausal woman, specially its involvement in the central nervous, cardiovascular, genitourinary, digestive and osteomuscular systems.* ***Objective.*** *To evaluate the influence of transdermal administration of 17-β estradiol on growth hormone secretion in menopausal women before and after treatment under the stimulus of growth-hormonereleasing hormone (GH-RH).* ***Material and methods.*** *We studied 5 patients with a mean age of 51 ± 4.1 yr. with clinical and biochemical evidence of menopause. Evolution time 5.4 ± 4.61 (range: l-13 yr.). We monitored the pulsatility of GH during the first 120 minutes and 3 hours after the administration of the GHRH-1-29-NH2, IV bolus (50 μg). There were obtained every 15 minutes for the determination of GH levels before and after the stimulus. Immediately thereafter hormone replacement therapy was initiated with transdermal β-estradiol with 50 μg patches twice a week. Clinical evaluations and hormone dynamics with OHRH-1-29 were performed at baseline and at 1,3 and 6 months from the start of therapy as described previously.* ***Results.*** *GH pulsatility before estrogen replacement therapy (ERT) in these 5 patients was: X: 0.48 ± 0.22, 0.38 ± 0.17, 0.45 ± 0.25 and 0.29 (at baseline, 1, 3 and 6 months respectively) and 2.74 ± o 1.21; 3.48 ± 1.32 ($p > 0.05$) 4.91 ± 1.57 ($p < 0.05$) and 6.04 ± 1.69 ($p < 0.05$) (p in relation to baseline) post stimulus with GH-RH-1-29 at baseline 1, 3 and 6 months respectively after transdermal estrogen therapy. Gonadotrophins basal serum levels fall from X: 54.68 ± 27 to 33.20 ± 11.23 and 40.48 ± 12 to 28.30 ± 6.70 (FSH and LH respectively). Estradiol serum level were from 1.82 ± 4.06 to 25.95 ± 5.96 before and after treatment, respectively.* ***Comments and conclusions.*** *These results demonstrate that transdermal estrogen therapy does not modify the pulsatility of growth hormone but it does increase the magnitude of response to the stimulus with GH-RH-1-29 proportional to the time of treatment. We consider that this tendency to increase the production of growth hormone could be explained by an endogenous deficit of growth hormone releasing hormone due to a number of factors including the lack of adequate estrogen serum levels in menopausal women. More investigations will be needed to support this hypothesis and to bring forth a new understanding of menopause and its treatment.*

Key words: menopause, growth hormone releasing hormone, growth hormone, estrogen replacement therapy.

(Vadillo Buenfil M, *et al.* Influence of transdermal 17-β estradiol administration on growth hormone secretion in menopausal women before and after treatment under the stimulus of growth-hormonereleasing hormone (GH-RH). Ginec Obstet Mex 2001; 69: 379).

■ INTRODUCCIÓN

Varios estudios han demostrado la importancia de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en la mujer climatérica con el objeto de conservar la integridad anatómica y funcional de numerosos órganos y sistemas tales como el genitourinario, cardiovascular, osteomuscular, sistema nervioso y aparato digestivo.[1-10] Uno de los más estudiados en la actualidad es el eje hipotálamo-hipófisis y su relación con la producción de hormona de crecimiento en la mujer menopáusica, ya sea con o sin la sustitución estrogénica. Por ejemplo, Fonseca E y col.[11] en 1999, demostraron que la terapia estrogénica de reemplazo oral por periodos cortos de administración en el climaterio femenino, aumentaba los niveles bajos de hormona de crecimiento que fueron encontrados. El mecanismo exacto de este efecto aún no está bien establecido. Se ha documentado que estas hormonas sensibilizan el somatotropo para la síntesis y liberación de la hormona de crecimiento como tam-

bién se ha postulado que existe deficiencia de algunos neurotransmisores probablemente debido a la interacción entre las hormonas sexuales y estos péptidos.[12,13] Informes de sustitución estrogénica oral a largo plazo también han demostrado que la hormona de crecimiento es aumentada en relación con sus niveles bajos pretratamiento.[14] Por otro lado, la vía de administración de los estrógenos no parece influir en este incremento ya que su utilización transdérmica también ha demostrado su eficacia; así como el hecho de tratarse de estrógenos naturales o sintéticos, como lo ha podido demostrar el uso de la tibolona.[15] El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia del 17-β estradiol transdérmico sobre la liberación de la hormona de crecimiento utilizando la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH-1-29) como estímulo en las mujeres climatéricas en el pre y postratamiento.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se aceptaron para el estudio cinco pacientes climatéricas enviadas de las Unidades de Medicina Familiar al Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F y que reunieron los criterios de inclusión establecidos. La inclusión de las pacientes al estudio fue por consentimiento informado, siguiendo los códigos éticos internacionales y las leyes de salud vigentes en la República Mexicana, quedó explícito que las pacientes estuvieron en completa libertad de retirarse del estudio en el momento en que así lo desearan. La edad promedio fue de 51 ± 4.1 años (rango: 44-54). Sus características clínicas y bioquímicas previas al estudio pueden apreciarse en la Tabla I. Ninguna de ellas había recibido terapia estrogénica de reemplazo previamente. Antes de su ingreso se les practicó historia clínica completa, examen físico y pruebas de laboratorio consistentes en biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiroidea. No se encontraron datos de enfermedad aguda o crónica, obesidad, problemas psiquiátricos y no estuvieron recibiendo medicación alguna. Las pacientes fueron hospitalizadas la noche anterior para su adaptación y a la mañana siguiente (8 AM) y en reposo absoluto, con ayuno previo de 12 horas, se canalizaron en una vena antecubital con solución salina a 0.9% y miniset del No. 19 para evitar punciones repetitivas. En la toma de las muestras sanguíneas se realizó determinación de hormona de crecimiento (HC), hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol al tiempo 0 y posteriormente HC cada 15 minutos por espacio de dos horas. Inmediatamente después se aplicó la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (50 μg por vía intravenosa en bolo), continuando el monitoreo de la hormona de crecimiento cada 15 minutos por espacio de tres horas más. Las muestras sanguíneas fueron centrifugadas eliminando los elementos celulares y el suero congelado a -20°C hasta su proceso. La hormona del crecimiento se determinó en cada muestra por duplicado y cuantificada por radioinmunoanálisis utilizando los estuches comerciales DPC *(Distribution Products Corporation),* Los Ángeles CA, USA. La media de los coeficientes del intraensayo e interensayo fue de 6.5 y 8.5%, respectivamente. Inmediatamente después de terminado el estudio se inició la sustitución hormonal con estrógenos transdérmicos de 17-β estradiol, 50 μg/d, dos veces por semana hasta concluir los seis meses de tratamiento. Los parches se aplicaron los días lunes y jueves en la región hipogástrica o glútea superior con una liberación de 4 mg de estradiol por parche (Laboratorios Schering Mexicana, S.A. de C.V.). La evaluación se re-

Tabla I

Perfil clínico y bioquímico de las cinco pacientes climatéricas estudiadas, donde puede apreciarse la edad, el tiempo de evolución del climaterio, los niveles altos de gonadotrofinas y el estradiol prácticamente nulo antes de iniciar la estrogenoterapia

No. de paciente	Edad (años)	FSH LH (mUI/mL)		E2 (pg/mL)	Evolución del climaterio (años)
1	54	30	22	9.10	13
2	54	24.3	40	ND*	3
3	51	70.40	42.80	ND*	4
4	44	88.4	56.2	ND*	6
5	52	60.60	41.40	ND*	1
$\bar{X}$ ± SEM	51 ± 4.1	54.68 ± 27	40.48 ± 12	1.82 ± 4.06	5.4 ± 4.61

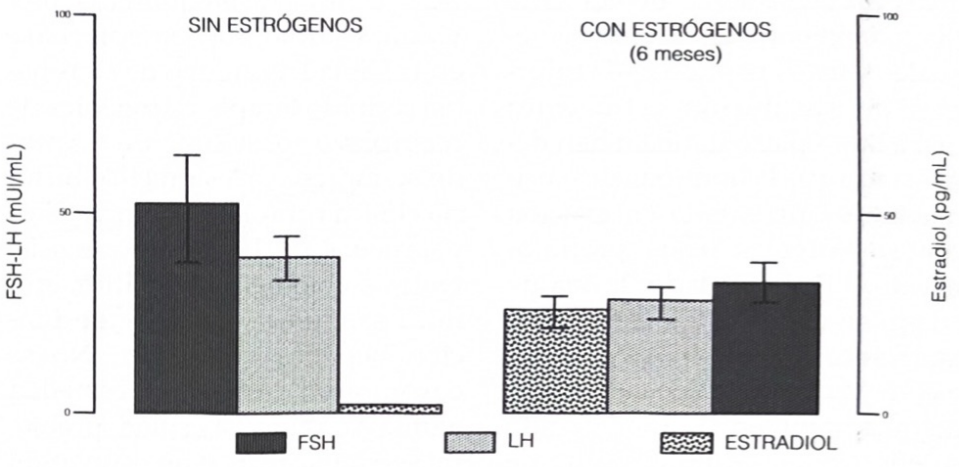
*ND= No demostrable

pitió al primero, tercero y sexto mes de iniciada la sustitución hormonal. En cada ingreso hospitalario se realizó interrogatorio, exploración física completa para evaluar la evolución de los pacientes, así como toma de muestras sanguíneas para monitoreo de la HC, LH, FSH y estradiol. También fue practicada la dinámica de la hormona de crecimiento administrando GH-RH-1-29 como se mencionó previamente; se monitorizaron los parámetros hemáticos, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiroidea. La GH-RH y los parches de estrógenos transdérmicos se obtuvieron en forma gratuita a través de los Laboratorios Serono de México y Schering Mexicana, respectivamente. Al terminar la terapia estrogénica de reemplazo por vía transdérmica se continuó con estrógenos conjugados naturales y progestágenos en forma cíclica, por vía oral, a largo plazo y con vigilancia periódica en la consulta externa de nuestro hospital.

■ RESULTADOS

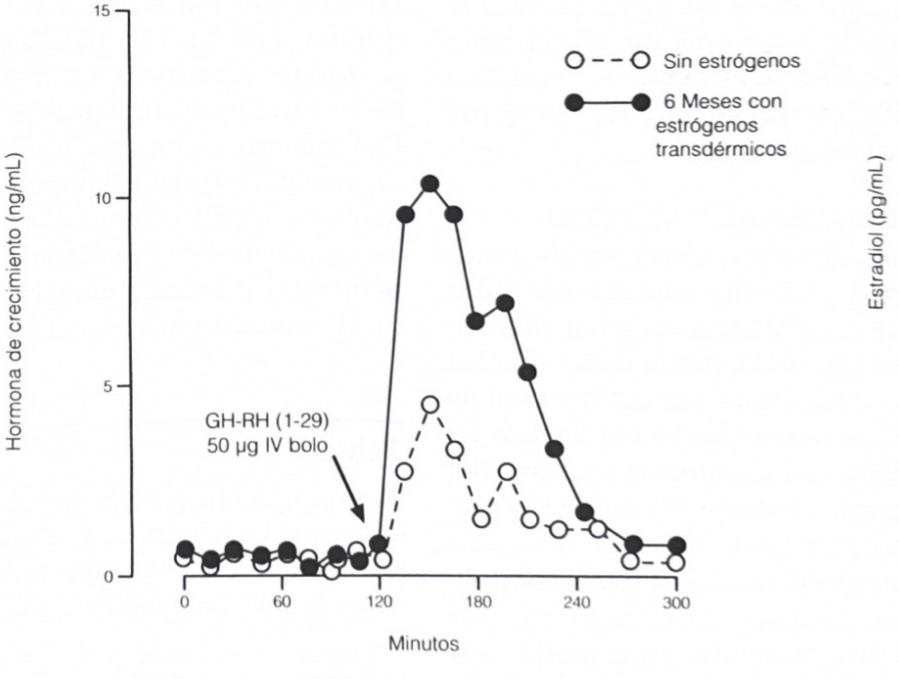
Se incluyeron en el estudio cinco pacientes con edad promedio de 51 ± 4.1 años y con cuadro clínico y bioquímico de climaterio. El tiempo promedio de evolución fue de 5.4 ± 4.61 años, (rango de 1 a 13 años). El promedio de los niveles séricos basales de la hormona foliculoestimulante fue de 54.68 ± 27, hormona luteinizante de 40.48 ± 12 mUI/mL y los de estradiol de 1.82 ± 4.06. Los niveles de gonadotrofinas descendieron a 33.20 ± 11.23 y 29 ± 9.0 para FSH-LH, respectivamente. El estradiol se incrementó a 25.95 ± 5.96 pg/mL después de seis meses de tratamiento (Fig. 1). Los niveles de hormona de crecimiento basal y postestímulo de una respuesta típica (paciente No. 1) son mostrados en la figura 2. Los niveles promedio de hormona de crecimiento pre y postaplicación

Figura 1



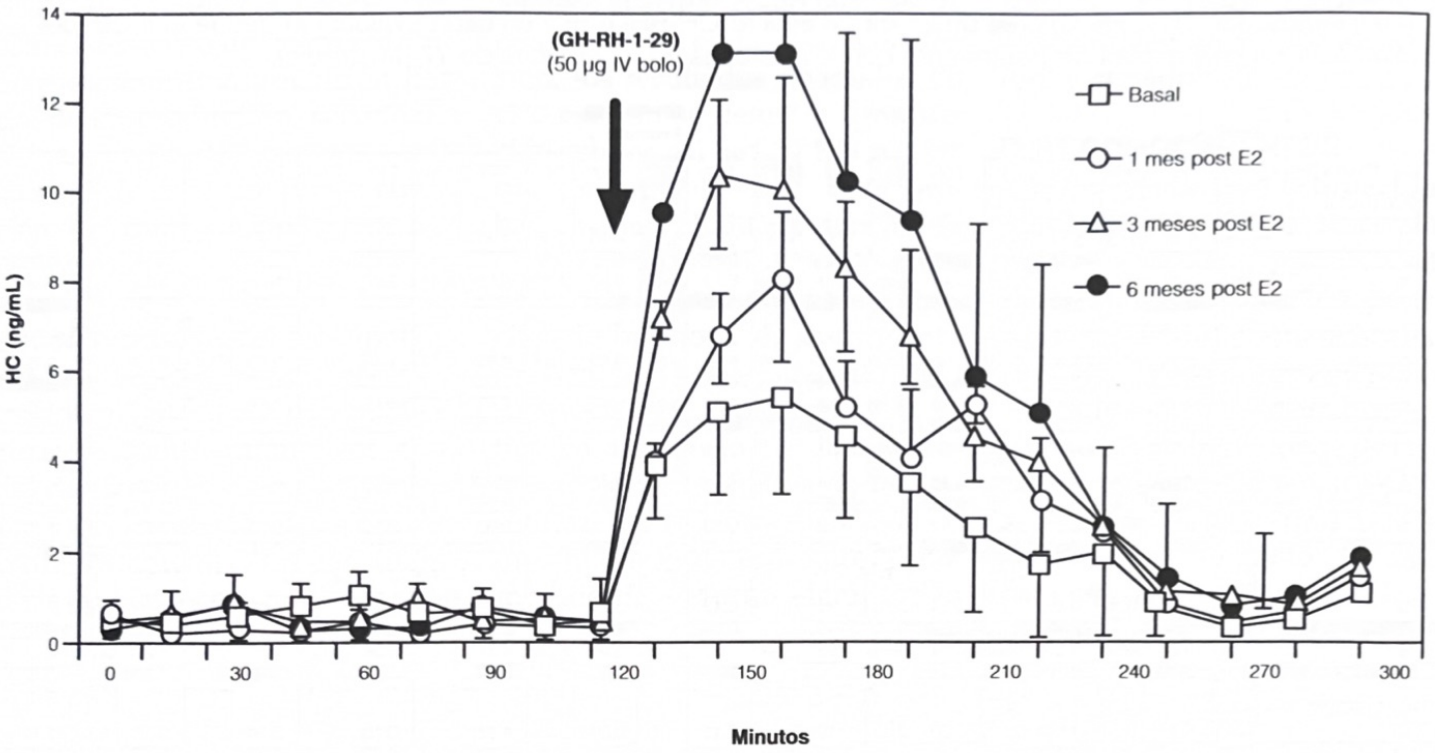
Muestra los niveles de FSH, LH y estradiol en las pacientes estudiadas sin tratamiento y seis meses después de la terapia hormonal de reemplazo con 17-β-estradiol transdérmico (los resultados son expresados en $\bar{X}$ ± SEM).

Figura 2



Respuesta típica de la hormona de crecimiento pre y postestímulo mediante la administración del GH-RH-1-29 en la paciente climatérica No. 1 (CQM) antes y después de seis meses de estrogenoterapia transdérmica.

Figura 3



Niveles promedio de hormona de crecimiento en las 5 pacientes climatéricas estudiadas donde se aprecia un patrón de respuesta estándar. Durante el estímulo con el GH-RH-1-29 antes de iniciar la estrogenoterapia puede apreciarse una respuesta subnormal (< de 10 ng/mL) entre los 30 y 60 minutos alcanzando valores normales a los tres y seis meses de tratamiento. La significancia estadística fue significativa a los tres y seis meses ($p < 0.05$) comparándolas con la basal y no significativa al compararla al mes de tratamiento ($p > 0.05$). Durante la fase preestímulo la hormona de crecimiento no fue modificada.

de GH-RH en las cinco pacientes estudiadas se muestran en la figura 3. La tabla II muestra los valores absolutos de las cinco pacientes estudiadas pre y postestímulo, así como el tiempo de tratamiento. No se observó en todas las pacientes incremento en la pulsatilidad durante las dos primeras horas del estudio; a diferencia de lo ocurrido con la magnitud de respuesta después del estímulo, que se incrementó directamente proporcional al tiempo de iniciada la sustitución con 17-β estradiol transdérmico. La magnitud de respuesta promedio después del GH-RH-1-29 resultó no significativa entre la basal y el primer mes de tratamiento ($p > 0.05$). Sin embargo, al ser comparada la magnitud de respuesta entre la basal y a los tres y seis meses de estrogenoterapia resultan significativas ($p < 0.05$).

El pico máximo de liberación se presentó en promedio a los 45 minutos de aplicado el estímulo, lo cual concuerda con lo referido en la literatura. No se presentaron efectos locales ni sistémicos durante el empleo de los estrógenos transdérmicos.

■ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron expresados en medias ± SEM. El análisis estadístico de los datos se realizó con pruebas no paramétricas, ANOVA de Friedman para comparación entre los grupos dependientes a diferentes tiempos de tratamiento postestímulo con GH-RH-1-29 así como comparación de medias entre la basal y los diferentes tiempos de tratamiento. Un valor de $p < 0.05$ se aceptó como estadísticamente significativo.

■ COMENTARIOS

En la actualidad uno de los grandes problemas de salud pública en el mundo es el climaterio femenino, sobre todo por sus graves repercusiones a nivel osteomuscular, cardiovascular, sistema nervioso central incluyendo el eje hipotála-

Tabla II

Valores absolutos de la hormona de crecimiento determinados en las cinco pacientes climatéricas del tiempo 0 a los 120 minutos, así como los valores después de aplicar GH-RH-1-29 y en cada evaluación desde el inicio del estudio hasta los seis meses de tratamiento con los parches transdérmicos de 17-β-estradiol.

	Basal →										GH-RH-1-29 Estímulo										
Nombre Tiempo	A	B	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'	255'	270'	285'	300'
MES (CQM)																						
0	0.15	0.11	0.13	0.17	0.16	0.17	0.40	0.16	0.95	0.70	2.90	4.10	3.80	1.90	2.50	1.90	1.00	1.80	0.08	0.36	0.42	0.40
1	1.13	1.13	0.67	0.18	0.13	2.87	0.42	0.22	0.80	0.74	2.97	5.61	3.82	1.17	1.61	2.48	1.61	1.92	1.06	0.40	0.38	0.64
3	0.11	0.06	0.43	0.77	0.61	0.37	0.28	0.17	0.28	0.72	8.64	8.98	7.00	6.16	6.41	3.87	2.64	1.42	0.84	0.53	0.88	0.94
6	0.14	0.16	0.40	0.38	0.72	0.94	0.32	0.20	0.40	0.82	9.24	10.04	9.28	6.14	7.21	5.24	3.02	1.52	1.03	0.60	0.72	0.98
(RM)																						
0	0.70	0.05	0.62	1.29	0.83	0.39	0.14	0.13	0.15	0.13	6.82	9.59	8.44	4.85	2.91	1.42	0.81	0.40	0.21	0.19	0.16	0.29
1	0.85	0.96	0.62	0.39	0.38	0.36	0.21	0.20	0.16	0.14	2.23	5.41	10.22	5.40	3.14	3.90	5.58	1.80	2.12	1.07	0.74	0.75
3	0.84	0.07	0.64	0.42	0.40	0.28	0.34	0.16	0.20	0.34	6.14	10.22	10.64	7.43	8.28	4.18	7.28	3.42	0.10	0.02	1.17	1.28
6	0.98	1.02	1.04	1.34	0.93	1.10	1.22	0.46	0.38	0.47	8.29	14.13	12.13	9.17	10.14	6.12	2.40	6.10	0.15	0.04	1.28	1.28
(HMG)																						
0	0.60	0.80	1.00	0.40	0.50	0.40	0.40	0.34	0.53	0.71	4.00	4.16	4.84	11.08	10.70	8.55	8.30	4.40	2.00	1.35	1.57	1.60
1	0.30	0.20	0.40	0.80	0.57	0.62	0.47	0.20	0.98	0.84	6.40	5.14	6.24	8.04	8.08	14.10	5.40	5.20	0.04	0.10	0.28	1.72
3	0.24	0.20	0.31	0.77	0.80	0.59	0.43	0.42	0.27	0.88	10.70	14.80	15.00	9.90	7.80	5.56	6.92	5.90	1.10	0.73	0.48	1.10
6	0.82	0.84	0.61	0.92	0.02	0.04	0.94	0.98	0.64	1.22	12.60	16.70	18.30	14.02	10.60	7.40	10.30	4.82	3.24	2.10	0.32	1.14
(HMT)																						
0	0.20	0.20	0.30	0.60	0.60	0.34	0.18			0.42	3.43	3.91	3.80	0.40	0.40	0.26	0.30	1.00	1.00	1.00	3.60	3.20
1	0.60	0.08					0.06			0.66	5.63	6.71	6.90	1.70	0.47	0.46	0.67	1.20	0.22	0.70	0.72	0.72
3	0.34	0.27	0.14	0.09	0.09	0.04	0.11	0.02	0.12	0.08	3.43	3.00	3.55	4.31	4.64	3.38	0.62	0.60	0.35	1.20	2.70	2.14
6	0.64	0.32	0.20	0.10	0.10	0.14	0.22	0.18		0.74	7.10	7.14	10.04	5.32	5.42	3.44	1.10	1.40	1.20	1.14	1.10	2.18
(RD)																						
0	0.45	0.45	0.30	1.60	2.08	0.80	2.53	0.40	0.32	0.41	3.70	3.80	8.84	4.82	2.14	0.18	0.17	2.14	0.18	0.18	1.23	1.24
1	0.19	0.18	0.23	0.18	0.36	0.46	1.00	0.47	0.03	0.24	3.70	10.60	13.10	8.40	8.10	4.50	3.37	1.94	0.83	0.83	0.14	1.28
3	0.41	1.02	1.48	1.70	1.43	1.34	0.71	0.44	0.34	0.17	7.00	13.10	12.90	14.20	10.00	6.60	3.38	3.14	2.18	2.14	2.14	2.14
6	0.47	0.38	0.57	2.10	1.02	0.15	2.48	2.14	1.10	1.10	8.95	16.14	15.13	15.13	12.40	6.80	8.82	1.02	3.04	1.10	1.08	3.04

mo-hipófisis, el digestivo y genitourinario. Asthana S y col.[5] en 1999 demostraron que también en los procesos degenerativos del sistema nervioso central como lo es la enfermedad de Alzheimer, la terapia hormonal de reemplazo en las mujeres climatéricas juega un papel importante en la funcionalidad de este órgano, a través de aumentar los efectos congnoscitivos de estas pacientes, así como también se ha asociado con disminución del riesgo de padecer esta enfermedad.[12] La hormona de crecimiento a través de los años es producida en cantidades subnormales en relación con la etapa de la vida reproductiva, lo que conlleva a deterioro en los órganos en que ella participa en forma directa o indirecta, mediante los factores de crecimiento, en especial el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-I), aunada a las acciones de la parathormona, calcitonina y las tiroideas. Ha sido demostrado en varios estudios, que la HC influye en la conservación de la masa ósea, en el sistema muscular y piel. A través de los años se ha documentado que los estrógenos sensibilizan el somatotropo para favorecer la síntesis y producción de la hormona de crecimiento. Nuestros resultados obtenidos en este estudio han demostrado en buena parte que muy probablemente el problema no radica en la hipófisis ya que al utilizar la hormona liberadora de la hormona de crecimiento como estímulo y al aumentar su producción y magnitud de respuesta directamente proporcional al tiempo de la administración estrogénica sugieren una deficiencia de este neurotransmisor probablemente debida al envejecimiento del sistema nervioso central exacerbada por la deficiencia estrogénica. Esta observación también ha sido comentada por Shah N y col.[13] recientemente en su última publicación, acerca de la hormona de crecimiento en la posmenopausia. La vía de utilización de los estrógenos parece no importar, ya que se obtienen los efectos deseados tanto por la vía oral como por la transdérmica, ya sea utilizando parches transdérmicos o mediante la aplicación de gel. En en este estudio apreciamos indirectamente una absorción transdérmica adecuada, que alcanzó a los seis meses en el grupo, niveles de 25.95 pg/mL,

que iniciaron en 1.82 semejando la fase folicular temprana del ciclo sexual de la mujer, así como también el descenso de las gonadotrofinas supone una inhibición parcial de su producción, secundaria al incremento de los niveles sanguíneos de estradiol por la absorción de esta hormona por vía transdérmica. Este estudio nos permite recomendar que la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis debe mantenerse intacta tanto en la vida normal de la paciente como durante los años del climaterio, para conservar, sobre todo, los efectos de la hormona de crecimiento y las gonadotrofinas, que en fechas recientes se ha sugerido mantenerlas cerca de lo normal para evitar sus efectos deletéreos al actuar como factores de crecimiento celular. En conclusión, los resultados obtenidos en este estudio sugieren: a) producción subnormal de GH-RH por los núcleos hipotalámicos, muy probablemente debido a la deficiencia estrogénica existente en esta etapa de la vida de la mujer; b) la liberación de hormona de crecimiento mediante GH-RH es significativa y directamente proporcional al tiempo de manejo con la estrogenoterapia transdérmica, c) la pulsatilidad de la hormona de crecimiento antes del estímulo no fue modificada en forma significativa y d) la aplicación transdérmica de estradiol es adecuadamente absorbida, evaluada mediante las concentraciones séricas de estradiol y gonadotrofinas.

■ RECONOCIMIENTOS

Damos las gracias a la Srita. Claudia Orozco Huerta por su invaluable trabajo en los aspectos secretariales y de computación para la culminación de este manuscrito. A los Laboratorios Serono de México por su donativo de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento, así como a Ciba-Geigy (actualmente Novartis) por los parches de estrógenos donados para este estudio. ■

■ REFERENCIAS

1. Vadillo BM, González BD. Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento hormonal en la perimenopausia. Rev Med Int Mex 1992; 8: 148.
2. Raz R, Stamm WE. A control trials of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993; 329: 753-756.
3. Moorjani S, Dupont A, Labrie F, De Lignieres B, Cusan N, Dupont P, Mailloux J, Lupien PJ. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with utrogestan in menopausal women. Endocrine and Metab 1991; 73: 373-379.
4. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. Lancet 1993; 341: 797-801.
5. Asthana S, Craft S, Baker LD, Raskind MA, Birnbaum RS, Lofgreen CP, Veith RC, Plymate SR. Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer´s disease: results of a placebocontrolled, double-blind, pilot study. Psychoneuroendocrinology 1999; 24: 657-677.
6. Kauffman HJ, Spiro HM. Estrogen and gastric secretion. Gastroenterology 1968; 54: 913-917.
7. Lichtenberger LM, Nance DM, Gorski RA, Grossman Ml. Sex related difference in antral and serum gastrin levels in the rat. Proc Soc Exp Biol and Med 1976; 4: 785-788.
8. Hutson WR, Roehrkasse RL, Wald A. Influence of gender and menopause on gastric emptyng and motility in vitro. Gastroenterology 1989; 96: 11-17.
9. Ryan JP, Pellecchia D. Effect of progesterone pretreatment on guinea pig gallblader motility in vitro. Gastroenterology 1982; 83: 81-83.
10. Gill RC, Bowes KL, Kingma YJ. Effect of progesterone on canine colon smooth muscle. Gastroenterology 1985; 88: 1941-1947.
11. Fonseca E, Ochoa R, Galvan R, Hernandez M, Mercado M, Zarate A. Increased serum levels of growth hormone and insulin-like growth factor-l associated with simultaneous decrease of circulating insulin in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. Menopause 1999; 6: 56-60.
12. Petanceska SS, Nagy V, Frail D, Gandy S. Ovariectomy and 17-β-Estradiol modulate the levels of Alzheimer´s amyloid beta peptides in brain. Neurology 2000; 54: 2212-2217.
13. Shah N, Evans WS, Bowers CY, Veldhuis JD. Oral estradiol administration modulates continuous intravenous growth hormone (GH)-releasing peptide-2 driven GH secretion in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2649-2659.
14. Moe KE, Prinz PN, Larsen LH, Vitiello MV, Reed SO, Merriam GR. Growth hormone in postmenopausal women after long-term oral estrogen replacement therapy. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1998; 53: B117-124.
15. Genazzani AD, Gamba O, Nappi L, Volpe A, Petraglia F. Modulatory effects of a synthetic steroid (Tibolone) and estradiol on spontaneous and GH-RHinduced GH secretion in postmenopausal women. Maturitas 1997; 28: 27-33.

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Sistema informático perinatal. Latencia de incorporación e impacto en el registro clínico perinatal

■ Dr. Ing. Franco Simini,[1] Dra. Alba Fernández,[2] Dr. Claudio Sosa[3] y Dr. José Luis Díaz Rossello[4]

■ **RESUMEN**

El Sistema Informático Perinatal (SIP), estándar de registro clínico en América Latina y el Caribe, es evaluado en cuanto al tiempo que transcurre hasta que su implantación en una maternidad puede considerarse completa y en cuanto al efecto de las estadísticas obtenidas sobre algunos indicadores de calidad de los datos e indicadores de salud. Sobre una muestra de 20 maternidades, 85% tiene un sistema de registro confiable al tercer año de uso del SIP. Quince por ciento de las maternidades sigue teniendo problemas y ya en el segundo año se pueden tomar medidas para revertir la situación. Evaluando el impacto de los informes del SIP, 58% de las recomendaciones hechas sobre datos anuales es cumplido al año siguiente, con mayor cumplimiento en la disciplina de llenado de la historia clínica (62%) que en variables de atención y de servicios (52%). Se concluye que las maternidades tienen la capacidad de incorporar una herramienta de registro clínico informático para el seguimiento de la calidad de atención y de los indicadores de salud.

Palabras clave: Sistema informático, perinatología, registros médicos, estadística, epidemiología, calidad de servicios.

(Simini F, *et al.* Sistema Informático Perinatal. Latencia de incorporación e impacto en el registro clínico perinatal. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 386).

■ **ABSTRACT**

The Perinatal Information System (SIP) is a clinical record, local management and quality assurance software standard in Latin America and the Caribbean. The time to implement SIP in a Maternity Hospital is evaluated as well as the effect of statistics on perinatal health indicators in subsequent years. In the sample of 20 Maternity Hospitals (5 Countries, 40% Private and 60% Public) 85% had a reliable information system by the third year of use of SIP. 15% of hospitals still had problems at that time that were already clear during the second year, a time corrective measures can still be taken. The evaluation of the impact of yearly reports shows that 58% of recommendations were fulfilled, specially those regarding the complete filling-in of clinical records (62%) and to a lesser extent variables that reflect clinical practices and organization of services (52%). The conclusion is that Maternity Hospitals in Latin America and the Caribbean have the capacity to adopt a complex tool of computerized clinical records for quality assurance of perinatal care and monitoring of health indicators.

Key Words: Information System, Perinatology, Computerized Clinical Records, Statistics, Epidemiology, Quality of Care

(Simini F, *et al.* Perinatal Information System. Adoption and impact in perinatal clinical records. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 386).

■ INTRODUCCIÓN

El Sistema Informático Perinatal (SIP) es un conjunto de tecnologías de registro y evaluación clínicos en el ámbito de la atención perinatal.[1,2] Su amplia difusión en América Latina y el Caribe hacen del SIP un estándar de datos regional.[3,7] Los usuarios del Sistema Informático Perinatal (SIP), actuales o potenciales, desean saber cuánto demora una institución en adoptar el SIP en forma completa y a disponer de las ven-

Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano CLAP (OPS/OMS), Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay
[1]Doctor en Ingeniería Biomédica, Investigador del CLAP (OPS/OMS), [2]Médico Pediatra, pasante en el CLAP (OPS/OMS), [3]Médico Ginecoobstetra, pasante en el CLAP (OPSIOMS), [4]Médico Pediatra Neonatólogo, Investigador del CLAP (OPSIOMS).

tajas de una herramienta de gestión, evaluación e investigación. Para responder en forma cuantitativa sobre la base del esfuerzo de las maternidades de América Latina y del Caribe, se planificó una evaluación de los datos que recibe el CLAP. Con estas cifras los usuarios potenciales del SIP podrán planificar su incorporación a la rutina clínica conociendo la latencia que puede darse hasta obtener el máximo rendimiento.

El uso del SIP debe ser evaluado en términos del impacto de sus informes sobre los indicadores de salud y sobre la calidad de información disponible. De la anticipación de estos resultados depende en mucho casos la decisión de adoptar el SIP. Se estudia aquí el impacto de las recomendaciones incluidas en los informes del SIP sobre los datos de años posteriores.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se consideran las maternidades que envían datos SIP al CLAP. Estos datos son analizados de rutina en un informe que verifica que los datos estén completos y con cobertura total; el informe analiza también algunos indicadores de proceso y de resultado y detalla su grado de confiabilidad. El informe termina con algunas recomendaciones tendientes a mejorar la calidad de los datos y sobre algunos indicadores de resultados.[8-10] Se toman los informes más recientes redactados sobre estos datos al 1 de junio de 1999. Se descartan aquellas instituciones que han enviado menos de tres años de datos y se conforma una muestra de 20 maternidades que pueden ser definidas como las maternidades con tres años o más de antigüedad cuyos últimos datos fueron los más recientes en la lista general.

El parámetro indicativo de la incorporación de la tecnología del SIP[11] es la falta de datos, medida en forma global en el conjunto de variables de la historia clínica.[12] En este parámetro se resume el aprendizaje del llenado de la historia clínica perinatal (HCP) y del carnet por parte del personal de salud, la capacidad de ingresarlo a la computadora y de corregir lagunas e inconsistencias a lo largo del uso inicial del SIP y finalmente la capacidad de mantener buenos datos a pesar del inevitable recambio de personal en todas las secciones. La falta de datos global es analizada en detalles y sus componentes (por ejemplo falta de dato de vida o muerte del feto) forman parte de las recomendaciones si hay información incompleta.

La evaluación del impacto del informe se mide tomando las recomendaciones contenidas en un informe y buscando su cumplimiento en los datos del año siguiente. Se considera cumplida aquella que ve modificado su indicador en más de 20%, desoída si empeora en la misma medida o es ignorada. De los 15 tipos de recomendaciones, 13 fueron agrupados en falta de datos esenciales (egreso RN/materno y muerte fetal) falta de datos secundarios (falta total, errores de dactilografía, incoherencias, falta de edad gestacional, peso o talla) y organización de servicios (escaso control prenatal, baja vacuna antitetánica, elevada tasa de cesárea y diagnóstico de RCIU no registrado).

■ RESULTADOS

Tiempo de incorporación del registro informático

Las 20 instituciones de la muestra son de cinco países (40% privadas o Sector Salud y 60% públicas) por un total de unos 320 mil partos por año (media 1,600 partos por año por maternidad). Las instituciones tuvieron comportamientos disímiles a lo largo de los años de uso del SIP, que variaron de tres a nueve años. Sin embargo, pudieron ser fácilmente agrupadas en tres situaciones:

a. Registro óptimo desde el primer año: cuatro maternidades, 20%
b. Registro que mejora después del segundo año: 13 maternidades, 65%
c. Registro que empeora: tres maternidades, 15%

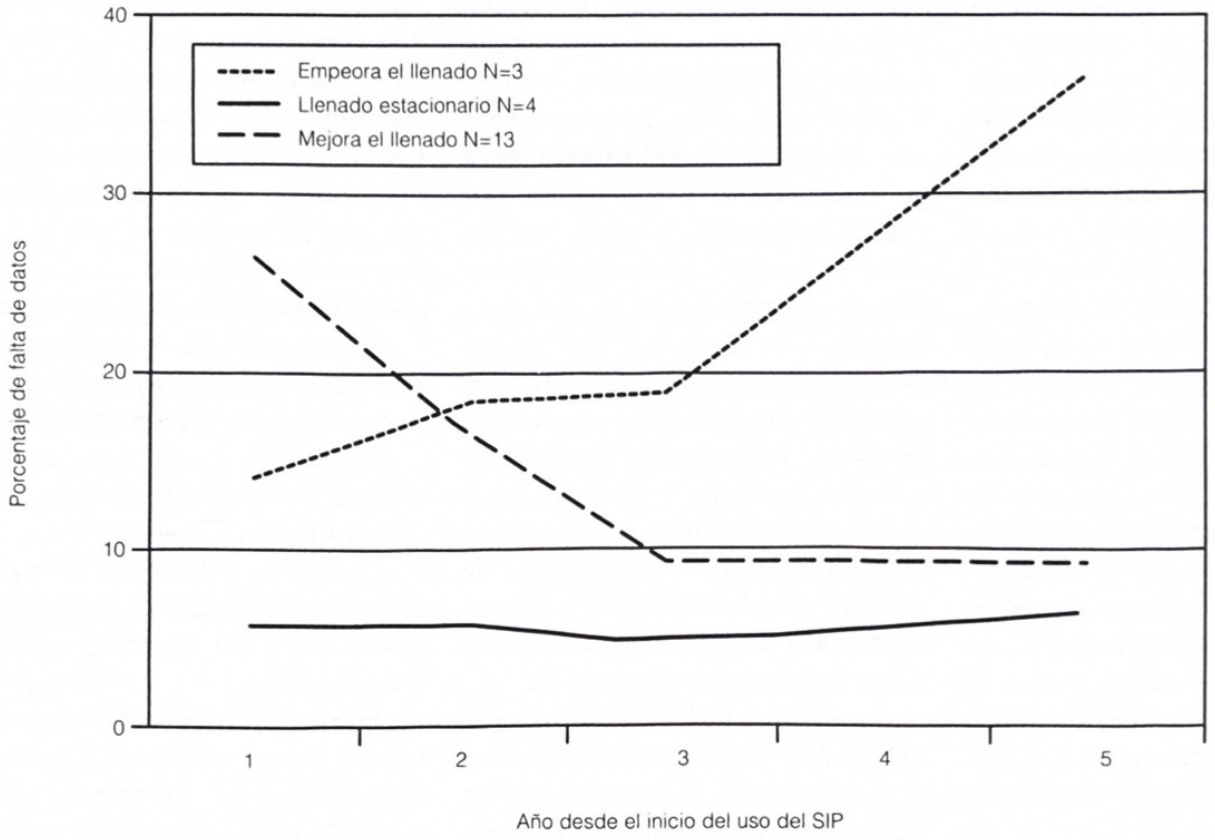
La figura 1 muestra la evolución del promedio de falta de información para los tres grupos de maternidades.

En conjunto, 85% de las instituciones tiene excelentes datos al tercer año de uso, incluyendo aquellas que logran desde el primer año un excelente nivel de documentación. Analizadas las circunstancias de estas maternidades destacadas, se descubre que las tres disponen de un fuerte equipo multidisciplinario abocado a la tarea: algún informático con un coordinador clínico que delega la tarea de ingreso de datos ya sea a técnicos de registros médicos o a especialistas u obstetras en formación (residentes).

Efecto de los informes sobre las prácticas

Se agruparon las recomendaciones en 15 tipos: falta de datos esenciales (egreso recién nacido/ materno y muerte fetal) falta de datos secundarios (falta total, digitación, incoherencias, falta de edad gestacional, peso y talla) y organización de servicios (escaso control prenatal, baja vacuna antitetánica, eleva-

Figura 1



Las 20 maternidades de la muestra fueron agrupadas en tres clases de acuerdo a su desempeño en la incorporación del SIP. Al tercer año el 85% de las maternidades cuenta con una herramienta de análisis confiable y estable.

da tasa de cesárea y diagnóstico de RCIU no registrado). La tabla I indica las respuestas de los servicios a los recomendaciones emitidas.

Del total de 60 recomendaciones, 35 fueron cumplidas, 17 no tuvieron efectos y 8 tuvieron el efecto opuesto: se destacan las respuestas a las indicaciones de falta de llenado en egreso del neonato y a la baja vacunación antitetánica. Se concluye que la difusión de informes tiene un efecto en la calidad de los bancos de datos, estimado en 58% de las recomendaciones. Las recomendaciones con menor efecto opuesto fueron las relativas a la organización de los servicios (5%), mientras que la falta de datos en la historia clínica, cuya entidad está muy relacionada con las prácticas clínicas y el enfoque profesional, se modifica menos fácilmente (14% y 22% de efecto opuesto para datos secundarios y esenciales respectivamente).

Tabla I

Respuestas de los servicios a los recomendaciones emitidas

Recomendación	Efecto positivo	Sin cambios	Efecto opuesto	Total
Faltan datos esenciales	61%	17%	22%	18 (30%)
Faltan datos secundarios	62%	24%	14%	21(35%)
Organización de servicio	52%	43%	5%	21(35%)
Total	**35 (58%)**	**17 (28%)**	**8(14%)**	**60**

■ CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

La muestra de maternidades tiene un primer sesgo constituido por el hecho de que se seleccionan entre aquellas que hacen llegar sus bancos de datos al CLAP. Esta característica puede de por sí traducir un afán de superación y de búsqueda de evaluación externa que no se encuentra en otras instituciones. Por otra parte en la muestra fueron incluidas también instituciones cuyos datos llegaron al CLAP en respuesta a una obligación emanada de la autoridad sa-

nitaria, lo que disminuye el efecto de este sesgo.

Otro posible sesgo es el momento en que los datos del SIP son enviados al CLAP, que por otra parte puede explicar algunas diferencias en la calidad de los datos. La fecha de recepción de los datos del año cumplido fue en 70% de las maternidades anterior al 31 de marzo, fecha que garantiza un ingreso de datos bastante próximo a los partos registrados. Esta situación es a la vez indicativa de un buen grado de organización interna y permite la obtención de estadísticas recientes y la corrección de datos erróneamente ingresados.

Las maternidades que remiten sus datos con atrasos mayores coinciden con los las que tienen peores resultados en cuanto a calidad de documentación.

Habiendo examinado estos posibles sesgos de la muestra, pensamos que la muestra responde a un "promedio" de maternidades de América Latina y del Caribe con un grado de capacidad de organización variado y por lo tanto las conclusiones pueden ser extrapoladas al conjunto del Continente.

El proceso de incorporación de la documentación informática de la historia clínica tiene su dinámica para permitir a todos los involucrados crear su hábito. Este tiempo, salvo situaciones de dificultades no resueltas, está acotado al segundo año de uso, estudiando una muestra de maternidades sin motivación destacada. Se observa también la incorporación de documentación excelente desde el comienzo en situaciones de fuerte apoyo multidisciplinario y supervisión atenta.

La mejora del registro médico es consecuencia de la difusión de resultados y de estadísticas locales.[2] Aquí se estudió el efecto de un informe enviado desde una oficina central (CLAP) cuyo efecto no tiene la contundencia de la información manejada y emanada del propio grupo clínico. Sin embargo, 58% de las observaciones fue cumplida en el año siguiente.

El registro clínico permite seguir la incorporación de prácticas de medicina basada en evidencias o el abandono de prácticas ineficaces. De hecho, sin la posibilidad de evaluar en forma rutinaria el desempeño clínico de las instituciones y limitando la acción de supervisión a resúmenes extraídos *post-hoc* de la atención, se introduce un intermediario que puede alterar la misma información de la atención efectivamente brindada.

La evaluación del proceso de adopción del SIP como herramienta de documentación perinatal indica que las maternidades de América Latina y del Caribe tienen la capacidad para lograr excelentes niveles de registro[14] para el control de calidad de la asistencia y para seguir la incorporación de prácticas basadas en evidencias.■

■ Referencias

1. Schwarcz R, Diaz AG, Fescina RH, Diaz Rossello JL, Marteil M, Tenzer SM [Simplified Perinatal Clinical Record]. Bol Oficina Sanit Panam 1983; 95: 163-172.
2. Diaz-Rossello JL. Health services research, outcomes, and perinatal information systems. Curr Opin Pediatr 1998; 10: 117-122.
3. Simini F, Diaz AG, Lopez R, Schwarcz R. The Perinatal Information System III. An instrument for epidemiological surveillance. In: World Symposium Computers in the Care of the Mother Fetus and Newborn, 1, Wien, 812 march 1987. J Perinat Med 1987; 15: 131-131.
4. Bortman M. [Risk factors for low birth weight]. Rev Panam Salud Pública 1998; 3: 314-321.
5. Simini, F, Mainero L, Diaz Rossello JL. Difusión del Sistema Informático Perinatal (Asociación Latinoamericana de Investigadores en reproducción Humana ALIRH, Libro de Resúmenes, Marbella) 110-110. 26-9-1999, Marbella, Chile. 26-9-2999.
6. Simini F. Perinatal information system (SIP): a clinical database in Latin America and the Caribbean Lancet 1999; 354: 75.
7. CLAP (OPS/OMS) Sistema Informático Perinatal. Salud Perinatal - Boletín del CLAP 1998; 7: 36-37.
8. Simini F, Alemán A, Arena J, et al. Sistema Informático Perinatal en el Uruguay 2000. Montevideo: CLAP (OPS/OMS), 1999; 1-79.
9. Duverges C, García O, Biedak E, Simini, F. Sistema Informático Perinatal -Diagnóstico de Situación Perinatal 1991 en la Red Municipal de la Ciudad de Buenos Aires. CLAP(1277), 1-62. 1993. Montevideo, Uruguay, CLAP (OPSIOMS). Publicación Científica CLAP (OPS/OMS).
10. Lombardelli R, Simini, F, Altamiranda P, Diaz AG, Schwarcz R. Sistema Informático Perinatal Experiencia inicial en la Zona Noroeste del Chubut, República Argentina. CLAP (OPS/OMS)(1222), 1-21. 1990. Montevideo, Uruguay. Publicación Científica CLAP (OPS/OMS) (GENERIC). Ref Type: Serial (Book,Monograph).
11. Simini F, Rubino M, Diaz AG, Schwarcz R. Procesamiento de datos del Sistema Informático Perinatal. Montevideo: CLAP (OPSIOMS) 1996; 1-128.
12. Sosa C, Fernández A, Simini E. Incorporación del hábito de documentación informática en maternidades usuarias del Sistema Informático Perinatal (Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana ALIRH, Libro de Resúmenes, Marbella), 111-111. 26-9-1999. Marbella, Chile. 26-9-1999.
13. Fernández A, Sosa C, Simini F. Impacto del Informe estadístico sobre algunos indicadores de Instituciones usuarias del Sistema Informático Perinatal (Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana ALIRH, Libro de Resúmenes, Marbella) 90-90. 26-9-1999. Marbella, Chile. 26-9-1999.
14. Rodrigues RJ. Information systems: the key to evidence-based healthll practice. Bull World Health Organ 2000; 78: 1344-1351.

Ginecología y Obstetricia de México

El peso fetal al nacimiento como factor de riesgo predisponente para diabetes tipo 2 en la vida adulta

■ Dr. Marcelino Hernández Valencia, Dr. Arturo Zárate

■ **RESUMEN**

Cuando el feto crece en un ambiente intrauterino desfavorable, presenta trastornos en la vida adulta, que lo predisponen a sufrir anormalidades metabólicas como obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus no insulino dependiente. Se considera que existe ambiente intrauterino desfavorable en el embarazo asociado con diabetes mellitus, con diabetes gestacional y con desnutrición materna. Múltiples estudios epidemiológicos desarrollados en Norteamérica y Europa han confirmado estrechamente la asociación de bajo peso al nacimiento en recién nacidos a término, con el trastorno en el metabolismo de la glucosa en la vida adulta. También se le ha tratado de asociar a este trastorno metabólico con el elevado peso al nacimiento para la edad gestacional. Se ha pensado que estas alteraciones inician cuando hay cambios en los hábitos nutricionales de personas que emigran a otras ciudades, quienes tienen el número y función de los islotes pancreáticos alterados. Estos individuos durante su vida fetal, quizá se enfrentaron a una disminución en el flujo sanguíneo y de nutrientes, así, la diferenciación de las células tuvo que modificarse como una importante adaptación para la supervivencia fetal. La prevalencia de diabetes tipo 2 ha sido informada de 13 a 25% para el bajo peso al nacimiento. En forma opuesta, la hiperglucemia materna lleva a hiperplasia de las células β en el feto, por un constante estímulo sobre la producción de insulina, lo cual favorece el uso de glucosa como nutriente. Lo anterior lleva al aumento del peso fetal y con esto se condicionan cambios genéticos programados. En la sobrenutrición la prevalencia de diabetes tipo 2 ha sido informada de 8 hasta 18%. Es claro que el crecimiento de los diferentes tejidos tiene periodos críticos en las diferentes etapas fetales y el ambiente intrauterino puede ser un mecanismo por el cual cambia permanentemente la estructura y patrón de secreción hormonal del páncreas. Esto permite inicialmente hipotetizar que los cambios fetales autoprotectores durante la vida intrauterina, especialmente durante los periodos críticos de desarrollo, llevan a cambios permanentes, llamados "cambios programados", con una función endocrina pancreática alterada, lo cual se hace presente durante la vida adulta. Los mecanismos por los cuales el crecimiento intrauterino lleva a cambios a largo plazo en el metabolismo de la glucosa y la insulina necesitan estudios moleculares de los islotes pancreáticos para ser esclarecidos.

Palabras clave: Peso fetal, factor de riesgo, diabetes tipo 2

(Hernández Valencia M, Zárate A. El peso fetal al nacimiento como factor de riesgo predisponente para diabetes tipo 2 en la vida adulta. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 390).

■ **ABSTRACT**

When the fetus growth in an unfavorable intrauterine environment, this process has implications in the adult life, that predisposes to suffer metabolic abnormalities as obesity, hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus. The unfavorable intrauterine environment includes the pregnancy with diabetes mellitus, pregnancy with gestational diabetes, and pregnancy with maternal undernutrion. Multiple epidemiological studies developed in North America and Europe appear to broadly confirm the association of the low birth weight in babies borned at term, with the glucose me-

Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas. Centro Médico Nacional, Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F.

tabolism impairments in the adult life. An impication of metabolic impairments on high birth weight for the gestational age has been founded. This alteration could start when there are changes in nutritional habits in migrate populations, having number and function of the pancreatic islets altered, maybe because during fetal life they were faced to blood fluid decreased, and nutrients also decrease as well as the differentiation of cells was modified, as an important intent for fetal survival. The prevalence of type 2 diabetes has been reported in 13 to 25% for low birth weight. On the other hand, maternal hyperglycemia leads to β-cell hyperplasia in the fetus, by a constant stimulus over the insulin production which stimulates the use of glucose as nutrients, leading to the increase in fetal weight and determining genetic changes. In overnutrition condictions, the prevalence of type 2 diabetes has been reported of 8 to 18%. Growth of tissues has critical periods at different times and intrauterine environment can be one mechanism for may permanently changes in pancreas structure and hormonal secretion patterns. Thus, the hypothesis that autoprotective fetal changes during the intrauterine life occur, took place, specially during the critical period of development, leaves to permanent changes called "programmed changes", including an endocrine disturbance of pancreatic functions, appearing in adult life. Further molecular studies of pancreatic islets are necesary in order to determine the mechanisms for lifelong changes and insulin metabolism due to intrauterine growth.

Key words: fetal weight, risk factor, type 2 diabetes

(Hernández Valencia M, Zárate A. Fetal weight at birth as a risk factor predisposing to type 2 diabetes mellitus in adult life. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 390).

■ INTRODUCCIÓN

El ambiente intrauterino donde el feto crece durante su formación, diferenciación y desarrollo tiene implicaciones en la vida adulta que predisponen a estos individuos a sufrir una serie de anormalidades metabólicas. Entre estas anormalidades sobresalen la obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), o diabetes tipo 2. Las condiciones obstétricas que se han asociado con el ambiente intrauterino desfavorable para el desarrollo del feto son el embarazo con diabetes mellitus, embarazo con diabetes gestacional y embarazo con desnutrición materna, pero desafortunadamente las complicaciones a largo plazo en los productos que crecen bajo este ambiente intrauterino adverso, han sido parcialmente estudiados tanto en humanos como en los modelos animales de investigación existentes. Sin embargo, se sabe que el crecimiento fetal está influenciado por sus propios genes, los cuales sólo contienen la información base, misma que proporciona la información que dará origen a una persona; en otras palabras, los genes no tienen la descripción final de un individuo, ya que esta información genética se ajusta al ambiente en que se desarrolla. En consecuencia, esta información puede ser limitada por el ambiente en el cual fue transcrita la carga genética. Este ambiente intrauterino puede estar alterado, especialmente por los cambios en el contenido y calidad de los nutrientes, así como del oxígeno disponible para el feto, otorgado por la madre a través de la placenta, ya que normalmente el feto consume aproximadamente dos terceras partes del oxígeno y la mitad de la glucosa que llegan a la circulación uterina. A la ganancia de peso en la vida fetal, se le ha dado una atribución dentro del siguiente orden de influencia para el peso al nacimiento a término: con 18% para los genes fetales, 20% para los genes maternos y 62% para el ambiente intrauterino.[1,2] Con esto se puede hacer la consideración de que el tipo de vida intrauterina es la primera variable que tiene gran influencia sobre el crecimiento fetal. En esta forma el crecimiento intrauterino tiene implicaciones para una alta prevalencia de diabetes tipo 2, así como también para una alta prevalencia de síndromes metabólicos y enfermedades cardiovasculares, dislipidemias, además de trastornos como la obesidad.[3,4]

Múltiples estudios epidemiológicos desarrollados en América del Norte y Europa, parecen demostrar ampliamente esta asociación entre el bajo peso al nacimiento en productos nacidos a término, con el metabolismo de glucosa alterado al llegar a la vida adulta. La primera de estas observaciones fue hecha en Hertfordshire, Inglaterra,[5] donde se realizó la búsqueda y registro del peso al nacimiento en sujetos nacidos entre los años 1923 a 1930, lo cual sorprendentemente mostró diabetes e hipertensión asociada con el bajo peso al nacimiento. Des-

pués de que estos análisis de asociación llamaran la atención, se realizaron estudios descriptivos similares en otras poblaciones, los cuales coincidieron con estas observaciones (Tabla I). También se le ha tratado de encontrar una connotación dentro de los trastornos metabólicos, al peso fetal elevado para la edad gestacional a término,[6,7] con el subsecuente desarrollo de sobrepeso en la vida adulta. Esta asociación no ha sido consistente en todos los estudios, sobre todo porque se conjugan variables de confusión que impiden un análisis claro de estos resultados, de los cuales la más relevante es el perfil de diabetes presente en uno o ambos padres. Además, se asocia al hecho de que la propia obesidad desarrolla resistencia a la insulina por sí misma y también a que la resistencia a la insulina puede estar presente por cambios en los hábitos alimentarios en la población migrante que cambia de zonas geográficas con escasos recursos nutricionales, hacia regiones con abundancia en alimentos altos en contenido de grasas; se considera que estos cambios en la dieta juegan un importante papel etiológico en la vida adulta.

Estudios de asociación

Los estudios en humanos únicamente han demostrado una asociación inversa entre el bajo peso al nacimiento y la presencia de diabetes mellitus tipo 2 en la vida adulta, el primer estudio de este tipo fue el ya mencionado, que tuvo lugar en Hertfordshire, Inglanterra, en el cual se encontró una prueba de tolerancia a la glucosa de 10.1 mmol a las dos horas en individuos quienes pesaron menos de 2,500 g al nacimiento, demostrando una diferencia estadísticamente significativa, comparado con el resto de los estratos formados de los diferentes pesos al nacimiento,[5] esto fue posible debido a que en esa ciudad están registrados la mayoría de los nacimientos desde el año de 1911. Otro estudio, pero realizado en mujeres Pima embarazadas,[6] demostró la presencia de diabetes gestacional en el grupo de edades entre los 15 a 24 años, que tenían el antecedente de peso mayor de 4,500 g al nacimiento, con una prevalencia de 18.2%. Por otro lado, en el grupo de edad de 25 a 34 años hubo una mayor prevalencia de diabetes en mujeres quienes tuvieron un peso al nacimiento menor de 2,500 g, con una prevalencia de 25%, pero cuando se ajustó el antecedente de diabetes materna fue eliminado el riesgo de diabetes en los hijos con elevado peso al nacimiento de estas mujeres (Figura 1). Mientras que en el grupo de estudio de salud de las enfermeras *(The Nurses´ Health Study)*, quienes tuvieron elevado peso al nacimiento presentaron una mayor tendencia en la vida adulta de alto índice de masa corporal, que las mujeres que tuvieron bajo peso al nacimiento,[7] así como una proporción de 8.1% para diabetes tipo 2 en quienes tuvieron el antecedente de elevado peso al nacimiento y de 13.4% para mujeres que tuvieron bajo peso al nacimiento. Estos resultados fueron muy parecidos a los encontrados en el estudio de los indios Pima, ya que cuando se ajustó el antecedente de diabetes

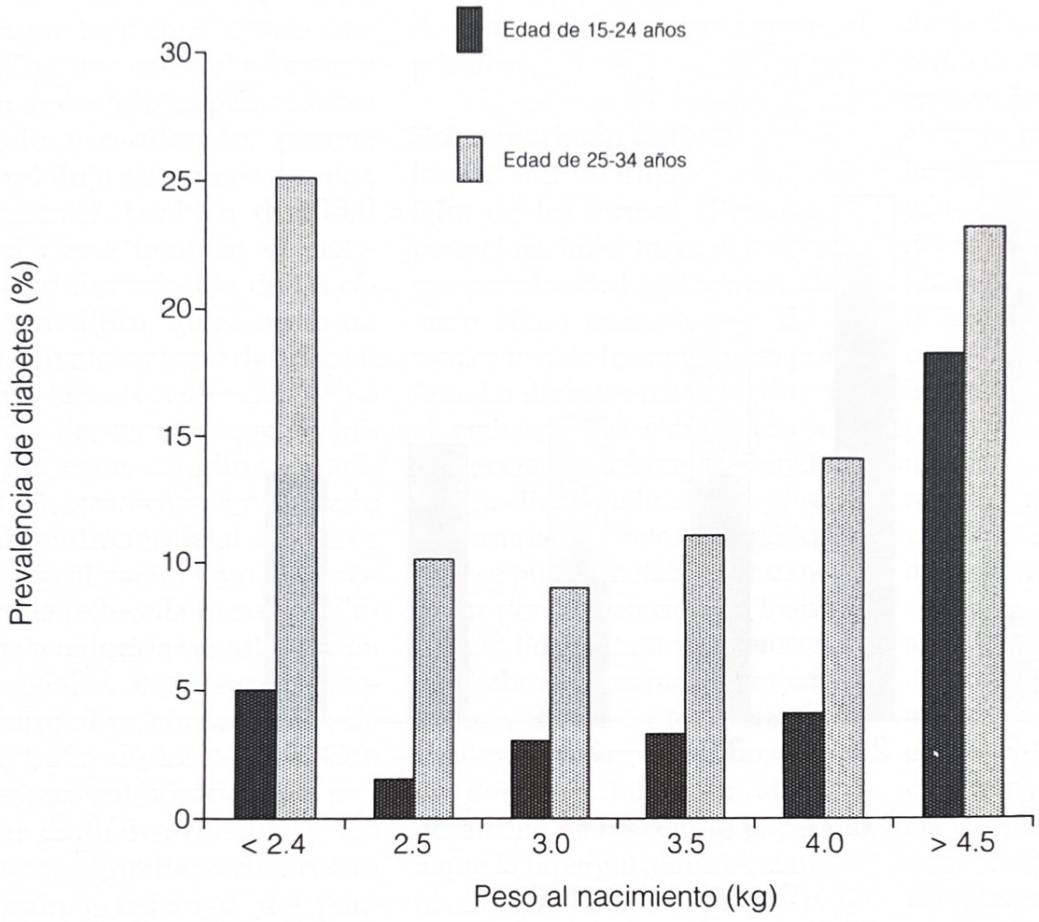
Tabla I

Estudios que demuestran la asociación entre el bajo peso al nacimiento y DMNID

Autor	Año de estudio	Nacimiento	País	Sexo	n	Edades	Análisis de tendencia
Hales	1991	1920-1930	Inglaterra	M	370	59-70	$p < 0.001$
Robinson	1992	1966-1973	Inglaterra	M	42	18-25	$p = 0.01$
Phipps	1993	1935-1943	Inglaterra	A	266	46-54	$p < 0.001$
Valdez	1994	1949-1963	U.S.A	A	564	31-32	$p < 0.001$
McCance	1994	1940-1972	U.S.A	A	1179	20-39	$p < 0.05$
Phillips	1994	1935-1943	Inglaterra	A	105	47-56	$p = 0.04$
Fall	1995	1923-1930	Inglaterra	F	279	60-71	$p = 0.04$
Law	1995	1984-1995	Inglaterra	A	250	7	$p < 0.001$
Yajnik	1995	1987-1989	India	A	379	4	$p = 0.01$
Curhan	1996	1911-1946	U.S.A	M	22846	48-83	$p < 0.001$
Lithell	1996	1920-1924	Suiza	M	1333	50-60	$p < 0.001$
Whincup	1997	1979-1983	Inglaterra	A	1398	10-11	$p < 0.001$
Pettitt	1998	1965-1978	U.S.A	A	1536	5-19	$p = 0.009$
Rich-Edwards	1999	1921-1946	U.S.A	F	2123	30-55	$p < 0.001$

M= masculino, F= femenino, A= ambos sexos
DMNID= Diabetes mellitus no insulinodependiente

Figura 1

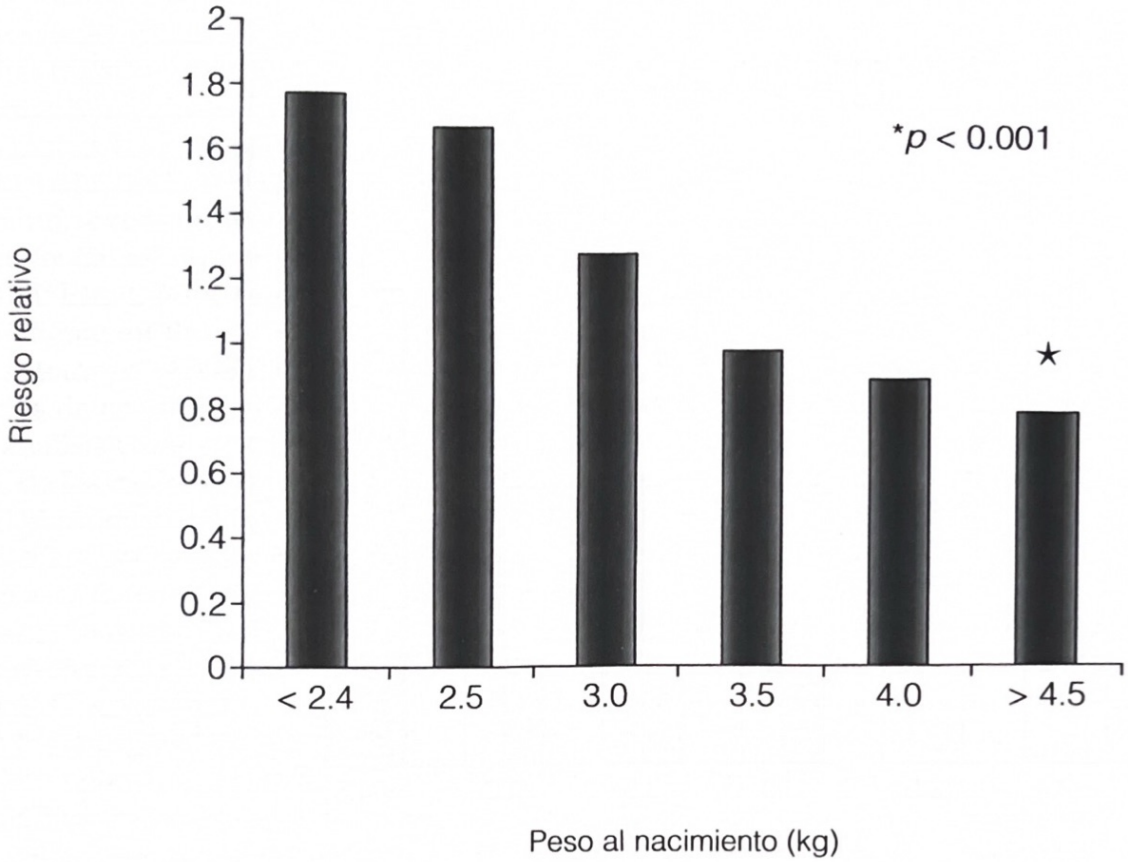


Prevalencia de diabetes durante el embarazo en mujeres Pima a la edad de 15-24 (barras oscuras) y 25-34 años (barras claras), de acuerdo con el peso al nacimiento (muestras divididas en seis estratos). La gráfica muestra en ambos grupos mayor prevalencia de diabetes en mujeres que tuvieron peso al nacimiento menor de 2,500 g y mayor de 4,500 g, pero esta prevalencia desapareció en ambos grupos con peso mayor de 4,500 g al ajustarse por antecedente de diabetes gestacional. Modificado de Pettitt *et al.*, Diabetes Care 1998; 21: 138-141.

materna, fue eliminado el riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres quienes tuvieron elevado peso al nacimiento (Figura 2). También en el estudio del seguimiento de la salud en profesionistas hombres de Estados Unidos *(Health Professionals Follow-up Study in American Men)*,[8] se encontró la asociación de bajo peso al nacimiento y diabetes tipo 2, pero además el elevado peso al nacimiento fue asociado con el riesgo de obesidad, ambas incidencias estuvieron presentes en los estudios desarrollados en el mismo grupo de hombres en el año de 1986 y repetido en 1994, lo que demostró que esta tendencia se había mantenido.

Otro estudio más en indios Pima,[9] también mostró el riesgo de diabetes en individuos que tuvieron bajo peso al nacimiento, comparado con individuos que tuvieron peso normal y al compararlos también con aquellos que tuvieron elevado peso al nacimiento; pero asociado con el antecedente de diabetes materna, este estudio desafortunadamente mostró muchas variables de confusión que son difíciles de analizar, ya que hubo cuatro casos de individuos con diabetes, sin la presencia de antecedente de diabetes en ninguno de sus padres, otra dificultad de este estudio es que sólo fueron conocidos el peso al nacimiento de 81% de los individuos incluidos en el estudio y de estos sólo 58% tuvo prueba de tolerancia a la glucosa, lo que hace imposible la adecuada interpretación de los resultados.

Figura 2



Riesgo relativo para diabetes mellitus tipo 2 por categorías de peso al nacimiento, representado por un modelo proporcional como una variable ordinal, que ajustada por antecedente materno de diabetes eliminó este incremento de riesgo para los productos con elevado peso al nacimiento. La $p < 0.001$ indica diferencia estadística en el grupo mayor de 4,500 g al compararlo con el grupo menor de 2,500 g. Adaptado de Rich-Edwards *et al.*, Ann Intern Med 1999; 130: 278-284.

Respuesta a la desnutrición

Los cambios que condicionan que los fetos tengan diferentes pesos al nacimiento, son causados por los ajustes que el feto tiene que hacer, para adaptarse a las condiciones nutricionales en las que está creciendo. Así, cuando el feto se enfrenta a la desnutrición intrauterina, lo cual está representado como hipoglucemia por los tejidos fetales,[10] tiene que reducir la secreción de insulina e incrementar los niveles de diversas hormonas, como el lactógeno placentario, la hormona de crecimiento (GH), epinefrina, norepinefrina, triyodotironina, cortisol y glucagon. Estas hormonas son utilizadas como adaptadores alternativos para modular el metabolismo placentario y aumentar el metabolismo anabólico en todos los tejidos fetales, lo cual es necesario para desdoblar el glucógeno que se encuentra depositado en el hígado, además esta vía actúa como un instrumento de emergencia que lleva a la circulación general la glucosa necesaria para la supervivencia de tos tejidos.[11,12] El efecto antiinsulina que estas hormonas tienen, convierten este mecanismo en una vía protectora de corto plazo, que incrementa la disponibilidad de energéticos, por lo que es también necesario hacer una redistribución del flujo sanguíneo, donde se ven alterados la proporción y el patrón de crecimiento fetal.[13,14] La redistribución mantiene el flujo de órganos vitales como el cerebro, hígado y suprarrenates, aunque con esto, el flujo sanguíneo esté sacrificado para órganos como el páncreas y

otras vísceras esplácnicas, así esta adaptación involucra una restricción en 40% del oxígeno que el feto consume bajo condiciones normales. En estos casos el número y función de los islotes pancreáticos se puede ver alterado, porque cuando el flujo sanguíneo decrece, los nutrientes también disminuyen, así como también el crecimiento y diferenciación de las células se modifica, quizá como un importante mecanismo de adaptación para la supervivencia.[15,16] La secuencia de eventos que se inician con estas modificaciones, causan el trastorno considerado como desnutrición fetal que lleva a bajo peso al nacimiento y al mismo tiempo reduce la masa de células β por la reducida vascularización de los islotes, esta vascularización anormal es consecuencia de la hiportrofia de los tejidos. Con las anteriores modificaciones se presenta el daño irreversible y los permanentes cambios en estructura, función y fisiología del páncreas. Los cambios se manifiestan por alterada respuesta a la insulina y con esto el consecuente trastorno en la tolerancia a la glucosa, lo que hace presente por sí sola la alteración metabólica en la vida adulta conocida como DMNID. Las células alteradas de estos individuos no tienen la misma capacidad para mantener la función secretora de las células consideradas como normales, también esta aparente baja reserva se hace presente cuando las células β pancreáticas son forzadas en su función secretora por los cambios en los hábitos de nutrición y el estilo de vida de los individuos.[17,18] Lo anterior puede presentarse cuando la comida se hace regularmente abundante, condicionando una sobrecarga metabólica que implica una mayor capacidad de la función endocrina compensatoria por el páncreas.

Sobrenutrición durante la vida intrauterina

Otra de las formas alteradas de peso al nacimiento, es el peso mayor para la edad gestacional, derivado como consecuencia de un mayor uso de los nutrientes por el feto. La diabetes materna durante el embarazo ha sido unida a la presencia de sobrenutrición fetal por la disponibilidad de glucosa materna como factor energético, la cual se puede metabolizar e incorporar por la secreción de insulina fetal.[19] Por lo tanto, la presencia de diabetes durante el embarazo expone al feto a un ambiente intrauterino anormal, hecho conocido por tener influencia sobre el desarrollo de las células β, debido a que la hiperglucemia es el mecanismo que lleva a hiperplasia de las células β del páncreas fetal, por un constante estímulo sobre la producción de insulina, lo cual favorece el uso de la glucosa como principal nutriente. Esto lleva al incremento del peso fetal y también condiciona posibles "cambios programados",[20] que en la vida adulta están reflejados por la alteración que sufre la gene expresión en útero por el exceso en la disponibilidad de nutrientes, actuando estos cambios alterados directamente sobre las células o a través de sus vías de señalización a la respuesta hormonal.

El desarrollo de hiperglucemia además de estimular la secreción de las células β y la resultante que es la hiperinsulinemia, causa disminución tanto en la regulación del número de receptores de insulina, como en los eventos posreceptor involucrados en la acción de la insulina.[21] Lo anterior exacerba la resistencia a la insulina y esto es también un estímulo persistente para que las células β sobresecreten insulina, lo que a través del tiempo llevará a un deterioro en la función de estas células. La hiperglucemia en estos individuos es probablemente la causa del trastorno progresivo en la secreción de insulina, por ser portadores de un defecto genético que no es aparente bajo condiciones normales en la función de las células β, el cual es desenmascarado por esta persistente hiperglucemia.[22] En estos casos, se ha pensado inicialmente que la secuencia de eventos se desarrolla por la presencia de diabetes durante el embarazo, unida a la sobrenutrición fetal, lo cual origina hiperplasia de células β y así hiperinsulinemia fetal, con lo que se presenta un elevado peso al nacimiento, que es una característica típica observada al nacimiento. Esto también lleva a elevado índice de masa corporal en la vida adulta, resistencia a la insulina con trastorno en la función de las células β pancreáticas, deficiente producción de insulina y finalmente trastorno en la tolerancia a la glucosa o DMNID.

Función de la insulina en el crecimiento prenatal

En el feto humano la insulina puede ser detectada primero en el páncreas al día 70 después de la concepción y en el plasma al día 84; por otro lado, los receptores de insulina están presentes en los tejidos fetales a partir del día 105 de edad gestacional.[23] La insulina re-

gula el crecimiento de los tejidos fetales, ya que el crecimiento fetal parece ser dependiente tanto de la secreción como de la acción de la insulina. Esto tiene un papel central en el crecimiento fetal intrauterino ya que tiene control sobre los requerimientos de nutrientes en las células de todo el cuerpo. Por esto, los cambios en la composición corporal fetal ocurren por variaciones en la concentración de insulina ya que pueden estimular la síntesis de proteínas en útero, esto es posible porque el estado metabólico de la insulina gobierna el efecto preciso sobre la acción de las proteínas y además tiene enorme importancia ya que es requerida para permitir la incorporación de glucosa y ácidos grasos libres al interior de la célula.[24] A través de este mecanismo un exceso en la secreción de insulina lleva al incremento de los adipocitos y obesidad secundaria. Por lo tanto, la hiperglucemia representa un estímulo continuo para que el páncreas secrete cantidades mayores de insulina y con esto la hiperinsulinemia se desarrolla como un evento a futuro.

Los estudios de crecimiento prenatal, realizados en ratones con ausencia del receptor de insulina, indican que los receptores de insulina no son necesarios para el desarrollo embriológico, así como para la diferenciación del tejido adiposo, pero hay observaciones que muestran que la ablación del receptor de IGF-1 resulta en retardo en el crecimiento fetal intrauterino. Estos datos indican que el crecimiento promovido por el efecto de insulina y la IGF- 1 son probablemente mediados por el receptor de IGF-1 en el embrión de ratón.[25] Desafortunadamente la insulina no es la única hormona involucrada en el crecimiento fetal, debido a que la insulina mantiene el crecimiento durante el primer periodo del desarrollo fetal y se ha establecido que cuando el feto tiene problemas para ganar peso durante la vida intrauterina, se convierte en resistente a la GH. La GH toma el control del crecimiento fetal durante el último periodo del desarrollo, lo cual corresponde a la madurez de los órganos fetales.[26] Con esto, en forma secundaria, esta resistencia a la GH lleva a una elevada concentración de esta hormona en la circulación fetal, haciendo presentes las complicaciones cardiológicas y vasculares ya sugeridas por el estímulo excesivo hacia estos tejidos, ya que implican engrosamiento de las paredes miocárdicas y vasculares, con la subsecuente falla de estos órganos.[27-28] Por estas consideraciones, también la resistencia a la GH se ha asociado con alterado desarrollo de las células β, debido a que la GH también es esencial para el crecimiento de las células β pancreáticas. Esta observación se puede fundamentar de los fetos anencefálicos de madres diabéticas,[29] quienes no presentan la hiperplasia de células de los islotes, que usualmente se asocia con la hiperglucemia fetal, lo cual muestra que la hiperglucemia y el ambiente hormonal metabólico tienen probablemente un efecto sinérgico.

■ COMENTARIOS

Actualmente la diabetes tiene una alarmante incidencia, que ha tornado características epidémicas, afectando la economía de muchos países alrededor del mundo. Debido a que ataca a la población económicamente activa, originando la pérdida de fuerza de trabajo productiva debido a sus complicaciones, lo cual involucra enfermedad cardiaca, infartos, falla renal, ceguera y amputaciones que limitan la autosuficiencia de cada individuo y afectan al núcleo familiar.

Es claro que el desarrollo de los diferentes tejidos tienen críticos periodos de crecimiento en las diferentes etapas fetales y el ambiente intrauterino puede ser uno de los mecanismos por el cual se presenten cambios permanentes en la estructura y patrón de secreción hormonal del páncreas. Esto permite hipotetizar que los cambios fetales autoprotectivos durante la vida intrauterina, especialmente durante los periodos críticos de desarrollo, llevan a cambios permanentes que han sido llamados "cambios programados" considerados como alteraciones permanentes de la función endocrina pancreática, los cuales se hacen presentes durante la vida adulta.

Los mecanismos moleculares por los cuales la desnutrición y el crecimiento retardado en útero llevan a cambios a largo plazo en el metabolismo de la glucosa y la insulina, necesitan ser explorados. Además, debe considerarse que las mutaciones genéticas también pueden alterar la función y estructura del receptor de insulina y de los transportadores de glucosa, con esto podrían originar una alteración en el consumo y utilización de glucosa, pero estos trastornos son muy raros como causa exclusiva de diabetes. Mientras que la resistencia a la insulina por factores endógenos y ambientales es la primordial causa que origina diabetes mellitus cuando el páncreas

llega a la imposibilidad para compensar la demanda de los tejidos blanco.

Los mecanismos por los cuales el ambiente intrauterino diabético lleva a una temprana y más frecuente aparición de diabetes en los hijos nacidos bajo estas condiciones es aún desconocida. Por esta razón resulta importante aclarar los aspectos fisiopatológicos de los cambios en la función y señales de comunicación celular en estos productos durante la vida adulta, de madres quienes presentan un ambiente intrauterino desfavorable para el producto de la concepción, para conocer si la asociación epidemiológica tiene relación con los cambios reales en los órganos involucrados en la DMNID. La temprana detección de los individuos con riesgo de tener resistencia a la insulina, podría prevenir la aparición de diabetes mellitus y sus síndromes asociados, ya que actualmente es uno de los principales problemas en salud pública. Hasta hace poco tiempo, sólo era posible intervenir médicamente a estos individuos al modificar los hábitos alimenticios y reducir el peso corporal de las personas con diabetes y obesidad, de la misma forma la actividad física se promovía para mejorar el metabolismo periférico de la glucosa y su adyuvante efecto en la pérdida de peso. Por todo lo anterior, la claridad en el mecanismo molecular del metabolismo intermedio podría ofrecer nuevos recursos que permitirían tratar la diabetes e impediría que estos pacientes llegaran a las devastadoras complicaciones crónicas.

■ AGRADECIMIENTOS

Se reconoce el trabajo editorial de la Srita. Patricia Hernández, así como a la Coordinación de Investigación Médica del IMSS y al SNI por la beca otorgada al Dr. Hernández-Valencia. ■

■ REFERENCIAS

1. Pettitt DJ, Ateck KA, Baird HR Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital of intrauterine environment. Diabetes 1988; 37: 622-628.
2. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. Diabetes Care 1998; 2: 150-155.
3. Phipps K, Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Clark PMS. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. Diabetología 1993; 36: 225-228.
4. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stem MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. Diabetología 1994; 37: 624-631.
5. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox U, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ 1991; 303: 1019-1022.
6. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. Diabetes Care 1998; 21: 138-141.
7. Rich-Edwards J, Cotditz GA, Stampfer MJ, Wittett WC, Gillman MW, Hennekens CH, Speizer FE, Manson JE. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. Ann Intern Med 1999; 130: 278-284.
8. Curham GC, Witlett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. Circulation 1996; 94: 3246-3250.
9. McCance D, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? BMJ 1994; 308: 942-945.
10. Barker DJP. The fetal origins of type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1999; 130: 322-324.
11. Zarate A, Hemandez-Valencia M, Tene CE. Impacto clínico de la resistencia a la insulina y la relación con la prevención de diabetes mellitus. Gac Med Mex 1998; 134: 647-649.
12. Mitner RDG. Metabolic and hormonal responses to glucose and glucagon in patients with infantile malnutrition. Pediat Res 1971; 5 : 33-39.
13. Garofano A, Czernichow P, Breant B. In utero undernutrition impairs rat beta-cell development. Diabetología 1997; 40: 123 1-1234.
14. Dahri S, Reusens B, Remacle C, Hoet JJ. Nutritional influences on pancreatic development and potential links with non-insulin-dependent diabetes. Proc Nut Soc 1995; 54: 345-356.
15. Harding JE, Johnston BM. Nutrition and fetal growth. Reprod Fertil Dev 1995; 7: 539-547.
16. Hates CN, Desai M, Ozanne SE, Crowther NJ. Fishing in the stream of diabetes: from measuring insulin to the control of fetal organogenesis. ZAL 1996; 24: 341-350.
17. Dahri S, Snoeck A, Reusens-billen B, Remade C, Hoet JJ. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. Diabetes 1991; 40-2: 115-120.
18. Yajnik CS, Fall CHD, Vaidya U, Pandit AN, Bavdekar A, Bhat DS, Osmont C, Hales CN, Barker DJP. Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian Children. Diabetic Medicine 1995; 12: 330-336.
19. Phillips DIW, Hirst S, Clark PMS, Hates CN, Osmond C. Fetal growth and insulin secretion in adult life. Diabetología 1994; 37: 592-596.
20. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetología 1992; 35: 595-601.
21. Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, Yagi T, Sakura H, Hayakawa T, Terauchi Y, Ueki K, Kaburagi Y, Satoh S, Sekihara H, Yoshioka S, Horikosho H, Furuta Y, Ikawa Y, Kasuga M, Yazaki Y, Aizawa S. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. Nature 1994; 372: 182-186.

22. Robinson S, Walton RJ, Clark PM, Barker DJP, Hales CN, Osmond C. The relation of fetal growth to plasma glucose in young men. Diabetologia 1992; 35: 444-446.
23. Fowden AL. The role of insulin in prenatal growth. J Dev Physiol 1989; 12: 173-182.
24. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. Diabetes Care 1992; 15: 318-368.
25. Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor-a critical link in glucose homeostasis and insulin action. JBC Physiol Pharmacol 1998; 8: 89-109.
26. Langford K, Blum W, Nicolaides K, Jones J, McGregor A, Mielt J. The pathophysiology of the insulin-like growth factor axis in fetal growth failure: a basis for programming by undernutrition? Eur J Clin Invest 1994; 24: 851-856.
27. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. 1995; 311: 171-174.
28. Whincup PH, Cook DG, Adshead F, Taylor SJC, Walker M, Papacosta O, Alberti KGMM. Childhood size is more strongly related than size at birth to glucose and insulin levels in 10-11-year-old children. Diabetologia 1997; 40: 319-326.
29. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. The Lancet 1993; 341: 938-941.

Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Diabetes mellitus gestacional y malformaciones congénitas

■ M. en C. Brissia Lazalde,[1] Dra. Rocío Sánchez-Urbina,[1] Dr. en Antropología Javier E García de Alba G,[2] M. en C. María de Lourdes Ramírez-Dueñas[1]

■ **RESUMEN**

Introducción. La diabetes mellitus (DM) materna (gestacional o pregestacional) afecta aproximadamente a 5% de todos los embarazos. La DM pregestacional se ha asociado con un riesgo incrementado de abortos espontáneos y malformaciones congénitas durante el primer trimestre del embarazo, por lo que se considera teratogénica. La frecuencia de defectos al nacimiento es tres a cinco veces mayor, en comparación con la población general, por otro lado, aún no se ha demostrado una asociación de la diabetes mellitus gestacional (DMG) con un incremento en la prevalencia de malformaciones congénitas, aunque algunos estudios clínicos y epidemiológicos de esta posible asociación han informado la presencia de DMG en madres de niños con malformaciones congénitas. El ***objetivo*** del presente estudio fue comparar la prevalencia de malformaciones congénitas asociadas con DMG en relación con diabetes mellitus pregestacional y población general. ***Material y método.*** Se compararon tres grupos: el grupo I estuvo formado por 112 recién nacidos (RN) hijos de madres con DMG, en el grupo 2 se estudiaron 30 RN hijos de mujeres con DM pregestacional y el grupo 3 se integró por 103 RN hijos de mujeres sanas. Todos ellos fueron captados consecutivamente en un periodo de 18 meses. ***Resultados.*** Se detectó un total de 24 casos con malformaciones congénitas. El grupo con una mayor prevalencia fue el grupo 2 (30%). Se encontró una tendencia a un riesgo mayor de malformaciones congénitas en los casos expuestos a DMG, sin que exista una significancia estadística. El análisis de los antecedentes de las madres de los niños del grupo 2 que presentaron malformaciones congénitas muestra diferencias significativas en el antecedente de productos previos macrosómicos (PEF= 0.01) en comparación con los antecedentes de las madres del mismo grupo que tuvieron hijos sanos. ***Comentario.*** Los resultados del análisis realizado en la población estudiada no demuestran una asociación entre la DMG y malformaciones congénitas, aunque sí existe una tendencia a cifras mayores en comparación con la población no expuesta. Esto puede ser debido a que la DMG es un trastorno heterogéneo con primer reconocimiento durante el embarazo, y es posible que se detecte hasta etapas tardías, por lo que estas pacientes pueden cursar con una intolerancia a la glucosa desde las primeras semanas de gestación con el efecto teratogénico ya descrito. ***Conclusiones.*** En el presente estudio se demostró que el antecedente de productos previos macrosómicos es un factor de riesgo importante por lo que es necesario que en aquellas mujeres que tengan dicho antecedente se realice una vigilancia estrecha de los niveles de glucosa en las primeras semanas del embarazo y de ser posible antes del embarazo para de esta forma intentar prevenir malformaciones congénitas que son una de las principales causas de muerte en el recién nacido.

Palabras clave: Diabetes mellitus gestacional, diabetes mellitus pregestacional, embriopatía diabética, malformación congénita, producto macrosómico.

(Lazalde B *et al.* Diabetes mellitus gestacional y malformaciones congénitas. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 399).

Hospital de Ginecología y Obstetricia. Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.
[1]Centro de Investigación Biomédica de Occidente. [2]Unidad de Investigación Social Epidemiológica y de Servicios de Salud.

■ ABSTRACT

Introduction. *Maternal diabetes mellitus affects approximately 5% of all pregnancies. Pregestational diabetes mellitus has been associated with a high risk of spontaneous abortions and congenital malformations during the first trimester of pregnancy then is considered teratogenic. This frequency of birth defects is three to fivefold increased compared with general population. Although an association of gestational diabetes mellitus (GDM) with an increase of congenital malformations has not been demonstrated, some clinical and epidemiological studies of this possible association have reported the presence of GDM in mothers of children with congenital malformations. The* ***objective*** *of this study was to compare the prevalence of congenital malformations associated with GDM in relation to pregestacional diabetes mellitus and general population.* ***Materials and methods.*** *In the present study 3 groups were compared: the group I was integrated by 112 new born of mothers with GDM; in the group 2, there were 30 new born from women with gestational diabetes mellitus. 103 new born from healthy women integrated the group 3. All patients were recruited consecutively during a period of 18 months.* ***Results.*** *A total of 24 cases with congenital malformations were detected. The group with the higher prevalence was the group 2 (30%). We found a tendency to a higher risk of congenital malformations on the cases exposed to GDM (group 1) compared with the group not exposed (group 3). The analysis of the mothers background of the children from group 2 with congenital malformations showed a significant difference in the antecedent of previous macrosomic product in comparison with the antecedents of the mothers of the same group that bear healthy babies.* ***Comment.*** *The results of the analysis in the studied population did not show an association between GDM and congenital malformations, although there is a tendency to a higher prevalence in comparison with not exposed population. This could be due to the heterogeneity of the GDM; an entity usually detected late in pregnancy, but probably present since the first weeks of gestation when the teratogenic effect could occur.* ***Conclusion.*** *In the present study we found that the antecedent of previous macrosomic products is an important risk factor, therefore, such women require a close vigilance of the glucose levels before and during the first weeks of pregnancy in order to prevent congenital malformations, one of the principal causes of death in the new born.*

Key Words: Gestational Diabetes Mellitus, pregestational diabetes mellitus, diabetic embryopathy, congenital malformation, macrosomic product.

(Lazalde B *et al.* Gestational Diabetes Mellitus and congenital malformations. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 399).

■ INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus materna afecta aproximadamente a 5% de todos los embarazos, puede ser gestacional (DMG) o pregestacional. La DMG se define como "una intolerancia a la glucosa de intensidad variable con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo independientemente de los niveles de glucosa después del nacimiento".[1] Tiene una prevalencia de 1 a 6% en población mexicana[2,3] y representa 90% de la diabetes en el embarazo, mientras que la DM pregestacional tipos 1 o 2 representa 9% de los casos.[4]

La DM pregestacional se ha asociado con un riesgo incrementado de abortos espontáneos y malformaciones congénitas durante el primer trimestre del embarazo, por lo que se considera teratogénica.[5] Este espectro de malformaciones congénitas o disrupciones no patognomónicas, denominado embriopatía diabética (ED), ocurre durante la embriogénesis y la organogénesis, entre la tercera y séptima semana de gestación.[6] Su fisiopatología es compleja y aún no está clara, se ha asociado con un control metabólico deficiente con elevación periódica de la glucosa y de otros sustratos circulantes como cuerpos cetónicos, aminoácidos de cadena ramificada e inhibidores de la somatomedina.[7-11]

Las malformaciones más comunes son defectos estructurales específicos como secuencias de displasia caudal, lesiones cardiacas congénitas, defectos de tubo neural y anomalías craneofaciales.[12] La prevalencia se ha calculado entre 6 y 10%, dos a cuatro veces mayor en comparación con la población general.[4,6,7]

Por otro lado, aún no se ha demostrado que la DMG tenga un efecto teratogénico, aunque algunos estudios clínicos y epidemiológicos han informado la presencia de DMG en madres de niños con malformaciones congénitas.[9,10,13]

El objetivo del presente estudio fue comparar la prevalencia de malformaciones congénitas asociadas a DMG en relación con diabetes mellitus pregestacional y población general.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se formaron tres grupos: en el grupo 1 se incluyeron recién nacidos, productos de mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional realizado por el endocrinólogo de acuerdo con los criterios de O´Sullivan-Mahan modificados de Carpentier.[1] Los pacientes fueron captados en el hospital de Ginecología y Obstetricia de 3er nivel del CMNO del IMSS en un periodo de 18 meses, de marzo de 1998 a septiembre de 1999 en forma consecutiva. No se incluyeron en el estudio productos de mujeres con alguna otra enfermedad crónica previa al embarazo (cáncer, tirotoxicosis, hemoglobinopatías, hipertensión, etc.). Se excluyeron aquellos casos con malformaciones congénitas, no aisladas, que forman parte de un síndrome específico de etiología conocida o desconocida. El grupo 2 se formó con recién nacidos, productos de mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional (tipos 1 y 2) captados en el mismo periodo; no fueron incluidos en el estudio productos de mujeres con alguna otra enfermedad previa al embarazo (cáncer, tirotoxicosis, hemoglobinopatías hipertensión, etc.). Los criterios de exclusión fueron los mismos que para el grupo anterior. En el grupo 3 se incluyeron recién nacidos productos de mujeres sanas con determinaciones de glucosa en límites normales en el último trimestre de embarazo.

Se examinaron los productos al nacimiento de los tres grupos y se registraron las malformaciones congénitas mayores o menores detectadas. Todos los recién nacidos fueron sometidos a una exploración física detallada; en los casos indicados, se solicitaron exámenes adicionales como química sanguínea, biometría hemática, ecocardiograma, estudios radiológicos y cariotipo. En todos los casos se realizó una anamnesia del embarazo y sus complicaciones. En los casos de malformaciones congénitas se insistió en buscar la presencia de antecedentes heredofamiliares.

Los datos obtenidos se procesaron en el programa EPI Info versión 6.04b. En el análisis estadístico se utilizaron las siguientes herramientas de estadística descriptiva e inferencial: media, frecuencias, Chi^2, prueba exacta de Fisher, determinación de razón de momios e intervalo de confianza de 95%.

■ RESULTADOS

Durante el periodo de captura nacieron 150 niños, productos de mujeres con DMG los cuales corresponderían al grupo 1; sin embargo, 25 madres se rehusaron a participar en el estudio y 13 fueron excluidos por no haber completado toda la evaluación; así, se estructuró el grupo 1 con 112 recién nacidos vivos (54 F; 58 M), productos de 107 mujeres con diagnóstico de DMG, cuatro fueron productos de embarazos múltiples.

Para el grupo 2, en el periodo nacieron 43 niños de los cuales en ocho casos sus madres se negaron a participar y en cinco la evaluación fue incompleta, por lo que se incluyeron un total de 30 recién nacidos (15 F; 15 M), hijos de 29 mujeres con DM pregestacional, sólo se registró un embarazo gemelar.

Simultáneamente entrevistamos y evaluamos a 107 mujeres no diabéticas y sus 108 productos, cinco casos no fueron incluidos por enfermedad materna crónica y así sólo se analizaron 103 recién nacidos (51 F; 52 M) productos de 102 mujeres sanas (se registró un caso de embarazo gemelar), los cuales constituyeron el grupo 3.

La escolaridad fue homogénea en las madres de los tres diferentes grupos; la edad y la paridad promedio fueron menores en las madres de los recién nacidos del grupo 3 (Tablas I y II).

Se detectaron un total de 24 casos con malformaciones congénitas, 11 casos del grupo 1, nueve casos del grupo 2 y cuatro casos del grupo 3 (Tabla III). En todos ellos se negó consanguinidad parental.

Tabla I

Características demográficas promedio en las madres de los recién nacidos de los tres grupos

	Grupo I		Grupo 2		Grupo 3	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad	31.9	± 5.037	29.5	± 6.7	26.2	± 5.6
Escolaridad	8.7	± 3.776	8.2	± 3.152	8.7	± 3.146
Paridad	3.3.	± 1.574	2.9	± 1.776	2.3	± 1.380

DE= desviación estándar

Tabla II

Comparación de las características demográficas de las madres de los tres grupos

Grupos	Edad		Escolaridad		Paridad	
1 *vs* 2	F=4.61	p=0.03	F=0.44	p=0.50	F=1.45	p=0.23
1 *vs* 3	F=61.51	p=0.0001	F=0	p=0	F=21.80	p=0.000005
2 *vs* 3	F=7.36	p=0.007	F=0.59	p=0.44	F=3.84	p=0.052

Tabla III

Malformaciones congénitas presentes en los tres grupos de estudio

Malformaciones congénitas	Grupo 1 (n=112)	Grupo 2 (n=30)	Grupo 3 (n=103)
Hidrocefalia	1	0	0
Cardiopatía	1	1	0
Dismorfias faciales	0	2	0
Espectro Microtia	2	3	3
OAV Hipoplasia facial unilateral	1	0	0
Labio hendido unilateral	0	0	1
Hipoplasia pectoral unilateral	1	0	0
Pezón supernumerario	1	0	0
Hernia umbilical	1	1	0
Hernia inguinal	1	0	0
Hidrocele bilateral	1	1	0
Hipertrofia de clítoris	0	1	0
Sindactilia de pie unilateral	1	0	0
Total	11	9	4
	9.8%	30%	3.8%

OAV= Oculoauriculovertebral

Tabla IV

Comparación de la prevalencia de malformaciones congénitas en RN expuestos a DM pregestacional y DMG en el grupo 1

	Grupo I n=112		Grupo2 n= 30		RR	IC 95%	Significancia
Malformaciones	n	%	n	%			
congénitas	11	9.8	9	30	3.05	1.40-6.69	0.004

Tabla V

Comparación de la prevalencia de malformaciones congénitas en RN expuestos a DM pregestacional y no expuestos

	Grupo 2 n=30		Grupo3 n=103		RR	IC 95%	Significancia
Malformaciones	n	%	n	%			
congénitas	9	30	4	3.9	7.72	2.56-23.33	0.00002

En el grupo 2 se observó una mayor y significativa prevalencia de malformaciones congénitas en comparación con los grupos 1 y 3 (Tabla IV).

Las malformaciones observadas con mayor frecuencia fueron los defectos de primero y segundo arcos branquiales: se encontraron diferentes grados de microtia en los tres grupos, siendo más frecuente en el grupo 2 (10%) (Tabla III); además se observó un caso de hipoplasia facial unilateral también en el grupo 2. Estas malformaciones forman parte del complejo oculoauriculovertebral/ Goldenhar, por lo que en estos pacientes se buscaron intencionadamente otros signos asociados como anomalías oculares, vertebrales o renales, pero no se encontraron en ninguno de ellos.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia global de malformaciones congénitas entre los productos de madres con DMG (grupo 1) y DM pregestacional (grupo 2) (p=0.004) (Tabla IV), así como entre los grupos 2 y 3 (p=0.00002) (Tabla V). También se comparó el grupo I con el grupo 3 (madres sanas) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.088) (Tabla VI).

Del análisis de los antecedentes de las madres de los niños del grupo 1 con malformaciones congénitas, destacan algunos elementos como: edad promedio de 34 años, peso elevado al inicio del embarazo, paridad de 3.5, antecedentes heredofamiliares positivos de DM y antecedente de productos macrosómicos previos al recién nacido estudiado. Sólo en una de las madres con productos macrosómicos previos, se detectó la DMG en el primer trimestre de embarazo (Semana 9) y se trató sólo con dieta (Tabla VII).

La comparación de estos antecedentes entre las madres del grupo 1 que tuvieron hijos con malformaciones congénitas y las que dieron a luz hijos sin malformaciones congénitas en el mismo

grupo, sólo mostró diferencias significativas en el antecedente de productos previos macrosómicos (Tabla VIII).

■ COMENTARIO

Aún no se conocen los mecanismos que dan lugar a la variedad de malformaciones bajo condiciones metabólicas maternas similares. Se han postulado factores intrínsecos del producto, esto es, predisposición genética específica para un determinado tipo de defecto, también se ha propuesto que debe existir una sincronización en el tiempo crítico en el periodo de embriogénesis y el daño metabólico, además de la susceptibilidad genética del producto.

El efecto teratogénico de la diabetes mellitus pregestacional, ha sido bien documentado, en el presente estudio se corrobora. En cambio, ese mismo efecto teratogénico no se ha comprobado en la diabetes mellitus gestacional.

Las investigaciones dirigidas a la búsqueda del posible efecto teratogénico de la DMG son de dos clases principales: 1) Aquellas que en poblaciones seleccionadas de recién nacidos con malformaciones congénitas, se analiza el grado de participación de la intolerancia materna a la glucosa, como son los estudios realizados por Martínez-Frías *et al.* (1998) y Kousseff (1999)[9,10] y 2) aquellas en las cuales se busca la frecuencia y las características de las malformaciones congénitas en los hijos de madres con DMG, en comparación con las frecuencias de recién nacidos no expuestos, como es el trabajo de Janssen *et al.* (1996)[13] Estas investigaciones aportan información valiosa que se complementa, sin embargo, las de la primera clase tienen un valor relativo ya que excluyen a los productos sanos que fueron expuestos a la DMG, mientras que las del segundo tipo analizan los productos con y sin malformaciones que fueron expuestos a la DMG, evitando el sesgo de población truncada que se da en la primera clase.

Diferentes variantes del complejo oculoauriculovertebral/Goldenhar, han sido asociadas por otros autores con la embriopatía diabética. Históricamente se reconoce desde 1971 en donde se observó una frecuencia de anomalías de pabellones auriculares de 2% (8 de 340 y 3 de 149 casos respectivamente) en hijos de mujeres con diabetes mellitus tipo 1.[12] Posteriormente se informó una frecuencia de 55% de estas anoma-

Tabla VI

Comparación de la prevalencia de malformaciones congénitas en RN expuestos a DMG y no expuestos

	Grupo 1 n=112		Grupo 3 n= 103		RR	IC 95%	Significancia
Malformaciones congénitas	n	%	n	%			
	11	9.8	4	3.9	2.53	0.83-7.69	0.088

Tabla VII

Antecedentes previos al embarazo y del embarazo de las madres de los recién nacidos del grupo 1 con malformaciones congénitas

Paciente	Edad	P I	AHF (DM)	Paridad	APM	Detección de DMG (SDG)	Tx
1	36	78	+	3	+	9	0
2	38	62	+	4	+	18	0+1
3	35	74	+	3	+	18	D+I
4	33	76	+	4	-	32	D
5	34	93	+	3	+	33	0+1
6	38	76	+	7	+	25	D+I
7	32	96	+	5	+	23	0+1
8	30	74	+	I	+	32	0
9	35	66	+	2	+	32	D
10	30	89	-	2	+	27	
11	33	62	+	5	+	27	D+I

P 1= peso al inicio del embarazo, AHF= antecedentes heredofamiliares de DM, APM= antecedente de producto macrosómico, SDG= semanas de gestación , Tx= tratamiento

Tabla VIII

Comparación de los antecedentes del embarazo de las madres de los recién nacidos del grupo 1 con malformaciones congénitas y sin malformaciones congénitas

GRUPO 1	EDAD	PI	AHF	APM*	Paridad
C/malformaciones congénitas	34	76.9	10/11	10/11	3.5
S/malformaclones congénitas	31	71.6	74/96	49/93	3.34

PI= peso al inicio del embarazo, AHF= antecedentes heredofamiliares de DM, APM= antecedente de producto macrosómico.
*Prueba exacta de Fisher= 0.01 Razón de momios= 8.98(1.17-398.36)
OAV= Oculoauriculovertebral.

lías en una muestra de 31 niños, en la mitad de ellos se asociaron a anomalías vertebrales.[12] Sadler *et al.* (1995) informaron cuatro casos con "sindrome" oculoauriculovertebral, en los cuales se observaron anomalías de pabellones auriculares, dermoides epibulbares, alteraciones vertebrales y renales, las madres de estos niños cursaron con DM pregestacional tipo 1.[14] Ewart-Toland *et al.* (2000), describieron un total de 21 casos con características similares a las anteriores, en diferentes grados de complejidad en cada uno de ellos.[12] En estos casos se demostró una asociación a DM materna.

Las dismorfias faciales encontradas en dos casos del grupo 2, no fueron características de algún síndrome conocido, en uno de ellos se sospechó síndrome de Down por presentar una facies similar, el cariotipo en linfocitos de sangre periférica no informó ninguna aneuploidia. En ambas instancias, los rasgos faciales no correspondían a los presentes en la familia, por lo que no pudieron catalogarse como variantes familiares.

Los casos de pezón supernumerario y sindactilia de pie unilateral fueron esporádicos. Se ha postulado que los pezones supernumerarios, son una entidad autosómica dominante (OMIM 163700),[15] en el caso analizado no se comprobó su presencia en los padres, hermanos ni abuelos; aunque no se descarta la posibilidad de una mutación *de novo*, consideramos que pudieran ser el reflejo de una distorsión del desarrollo embriológico condicionado por la DM materna.

En el paciente con sindactilia de segundo y tercer dedos de pie unilateral, el origen relacionado con la diabetes es también cuestionable, ya que es un rasgo común en la población general y es de herencia autosómica dominante (OMIM 185900);[16] sin embargo, en este caso, la sindactilia cutánea es casi total, muy diferente a la sindactilia parcial que se presenta en forma frecuente, además esta última es con mayor frecuencia bilateral.

En el caso de la hipertrofia de clítoris encontrada en una de las pacientes del grupo 1, no se encontró explicación, ya que no hubo exposición materna a hormonales durante la gestación ni antecedentes en los parientes del sexo femenino con una alteración similar.

En la presente investigación, al igual que en las otras publicadas, se encontró una tendencia a un riesgo mayor de malformaciones congénitas en los casos expuestos a DMG, sin que exista una significancia estadística.

En un estudio realizado por Schaefer *et al.* (1997) se muestra que la paridad, el antecedente de DMG en embarazos previos y los niveles altos de glucosa en ayuno al tiempo de detección de la DMG, están asociados con un mayor riesgo de malformaciones congénitas.[17] Nuestros resultados muestran que el antecedente de productos previos macrosómicos se asocia con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas. Estos factores de riesgo sugieren que la DMG puede afectar a las mujeres desde etapas tempranas del embarazo o tratarse de una diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 subdiagnosticada y por lo tanto, sus productos estarían expuestos al efecto teratogénico.

La presencia de esta subpoblación de mayor riesgo se traduciría en un ligero incremento en la frecuencia general de malformaciones congénitas en hijos de madres con diagnóstico de DMG comparada con la población no expuesta y menores a las de la población expuesta a DM pregestacional.

■ CONCLUSIONES

Aunque el número de malformaciones presentes en el grupo 1 (DMG) no muestra diferencias significativas con los otros grupos, las observaciones mencionadas nos dejan la duda si la DMG fue el factor desencadenante. Aunque se ha establecido que la DMG se desarrolla en general después de la semana 20 de gestación, es importante que en aquellas mujeres con factores de riesgo como edad avanzada, peso elevado al inicio del embarazo, antecedentes heredofamiliares positivos para DM, antecedente de DMG y sobre todo antecedentes de productos previos macrosómicos, llevar una vigilancia estrecha de los niveles de glucosa en las primeras semanas del embarazo y de esta forma intentar prevenir malformaciones congénitas que son una de las principales causas de muerte en el recién nacido.

■ AGRADECIMIENTOS

Dr. Víctor Fletes Rábago, médico endocrinólogo del Hospital de Ginecología y Obstetricia del CMNO IMSS; Dr. Víctor Javier Sánchez González, médico pasante en servicio social; Dr. Horacio Rivera por la revisión crítica de este trabajo. ■

Referencias

1. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2000: Committee report. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2000; 23: S84-S19.
2. Arreola Ortiz F y col. Prevalencia de diabetes mellitus gestacional en la región occidente del IMSS: estudio multicéntrico. Avances de proyecto presentados en la 6a. Reunión Regional de lnvestigación Médica de Occidente. Guanajuato, Gto. 16 de junio de 2000.
3. Tamez-Pérez HE, Rodríguez-Ayala M, Treviño-Hernández M, EspinozaCampos J, Salas Galindo LR, Barquet-Barquet J, Páez Jiménez FJ. Experiencia con un programa de escrutinio de diabetes gestacional. Rev Invest Clin 1993; 45: 453-6.
4. Hagay Z, Reece EA. Diabetes mellitus in pregnancy and genetic counseling. En: Maternal genetic disease. lsaola. Appleton and Lange. Stanford, Connecticut. 1995: 221-233.
5. Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in woman with diabetes mellitus. Semin Reprod Endocrinol 1999; 17: 127-136.
6. Kousseff BG. Diabetic embriopathy. Curr Opin Pediatr 1999; 11: 348-52.
7. Reece EA, Homko CJ. Assessment and management of pregnancies complicated by pregestational and gestational diabetes mellitus. Assoc Acad Minor Phys 1994; 5: 387-97.
8. Dhanasekaran N, Wu Y, Reece EA. Signaling pathways and diabetic embryopathy. Semin Reprod Endocrinol 1999; 17: 167-174.
9. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestacional diabetes mellitus. Diabetes Care 1998; Suppl 2: B80.
10. Reece EA. Maternal Fuels, Embryopathy: Pathomechanisms and prevention. Semin Reprod Endocrinol 1999; 17: 183-194.
11. Sakamaki H, Akazawa S, Ishibashi M, Izumino K, Takino H, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Goto S, Urata Y, Kondo T, Nagataki S. Significance of glutathione-dependent antioxidant system in diabetes-induced embryonic malformations. Diabetes 1999; 48: 1138-44.
12. Ewart-Toland A, Yankowitz J, Winder A, Imagire R, Cox VA, Aylsworth AS, Golabi M. Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers. Am J Med Genet 2000; 90: 303-9.
13. Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of woman with established and gestational diabetes in Washington State 1984-91. Paediatr Perinat Epidemiol 1996; 10: 52-63.
14. Sadler LS, Robinson LK, Msall ME. Diabetic embriopathy: Possible pathogenesis. Am J Med Genet. 1995; 55: 363-66.
15. Online Mendelian Inheritance in Man, (OMIM) (TM). Johns Hopkins University, Baltimore. MD. MIM Number: 163700. World Wide Web URL: httpllwww.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
16. Online Mendelian Inheritance in Man, (OMIM) (TM). John Hopkins University, Baltimore. MD. MIM Number: 185900. World Wide Web URL: http//www. ncbi.nlm.nih.gov/omim/
17. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 1165-7.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Factores que influyen en la aceptación o rechazo de métodos anticonceptivos en el puerperio

■ Dr. Gustavo Romero Gutiérrez,[1] Dr. Gonzalo Martín García Vázquez,[2] Dr. Luis Fernando Huerta Vargas,[3] Dra. Ana Lilia Ponce Ponce de León[4]

■ **RESUMEN**

Mediante un estudio descriptivo, observacional y transversal se estudiaron 1,010 pacientes que ingresaron para la atención de su evento obstétrico. Se recabaron los datos mediante interrogatorio directo a pacientes en su puerperio inmediato y se dividieron para su análisis en 507 pacientes que sí aceptaron métodos anticonceptivos (50.20%) y el otro grupo correspondió a 503 pacientes (49.80%) que rechazaron los métodos anticonceptivos propuestos por el personal hospitalario. Las variables con significancia estadística relacionadas con la aceptación o rechazo de los métodos anticonceptivos fueron: edad de la paciente ($P < 0.05$), el estado civil ($P < 0.001$), el número de gestas ($P < 0.001$), partos previos ($P < 0.01$), número de cesáreas ($P < 0.001$) y el uso previo de algún anticonceptivo ($P < 0.001$). Los métodos anticonceptivos más utilizados en el puerperio fueron el dispositivo intrauterino (67.85%), y la salpingoclasia (28.20%). Los motivos más frecuentes para la aceptación de métodos anticonceptivos fueron: paridad satisfecha (27.02%), eficacia de métodos usados previamente (21.49%) y consejos del ginecólogo durante el control prenatal y sala de labor (18.55%). Los motivos más importantes asociados con el rechazo de anticonceptivos fueron: causas atribuibles al esposo (33.6%), y diferimiento en la utilización de anticonceptivos hasta después del puerperio (32.0%). Se concluye que debido a la presencia de variables significativas entre ambos grupos de pacientes, estas variables se deben tener en cuenta para promover los métodos anticonceptivos en forma individualizada por los médicos del control prenatal, el cual es un periodo propicio para remarcar las ventajas de los métodos. Asimismo, debido a las causas de rechazo de anticonceptivos que son atribuibles al esposo, es necesario incorporar de manera sistemática su participación en el control prenatal para convencerlo de las ventajas de los diferentes métodos y de esta manera incrementar la frecuencia de aceptación de anticonceptivos dentro del periodo del puerperio.

Palabras clave: métodos anticonceptivos, puerperio, control prenatal

(Romero Gutiérrez G. *et al.* Factores que influyen en la aceptación o rechazo de métodos anticonceptivos en el puerperio. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 406).

■ **ABSTRACT**

Throughout a cross-section observational descriptive study, 1,010 postpartum patients were included. Data were collected directly with a survey, and women were divided into two groups: 507 (50.20%) women who accept postpartum contraceptive use and 503 (49.80%) women, which did not accept postpartum contraceptive use. Variables with statistical significance related with postpartum contraceptive acceptance or refusal were: patient age ($P < 0.05$), marital status ($P < 0.001$), pregnancies number ($P < 0.001$), parity ($P < 0.01$), cesarean section number ($P < 0.001$) and previous contraceptive use ($P < 0.001$). Postpartum contraceptives more accepted were: intrauterine device (67.85%), and tubal section (28.20%). Main reasons for postpartum contracepti-

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Hospital de Gineco-Pediatría No. 48 León, Guanajuato. Instituto Mexicano del Seguro Social. [1]Gineco-Obstetra Perinatólogo. Investigador Asociado B; [2]Residente del 4o. año de Gineco-Obstetricia; [3]Gineco-Obstetra; [4]Maestra en Epidemiología y Administración en Salud

ve acceptance were: desire of no more children (27.02%), satisfaction with previous contraceptive methods (21.4%) and gynecologist counseling during prenatal care and delivery room (18.55%). Main reasons for postpartum contraceptive refusals were: husband's rejection of postpartum contraceptive use (33.6%), and delay in postpartum contraceptive use after finishing postpartum (32.0%). It was concluded that according to presence of significant differences between both groups in some variables, these variables should be kept in mind by physicians in promoting contraceptive methods in a personalized manner during prenatal care. Likewise, owing to husband's rejection of postpartum contraceptive use is needed to incorporate the husbands systematically to the prenatal care and to try convincing them of accepting postpartum contraceptive use.

Key words: contraceptive methods, postpartum, prenatal care

(Romero Gutiérrez G. *et al.* Factors influencing postpartum contraceptive acceptance or refusal. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 406).

■ ANTECEDENTES

El puerperio es un periodo propicio para la utilización de métodos anticonceptivos ya que ante la cercanía del evento obstétrico la paciente se encuentra sensibilizada y más receptiva para el uso de métodos anticonceptivos que fuera de este periodo.

Desde los inicios de las campañas de planificación familiar se ha recomendado que las mujeres en puerperio que deseen evitar el embarazo debieran iniciar el uso de métodos anticonceptivos antes de que ocurra la primera ovulación,[1] es decir en forma inmediata después del evento obstétrico.

Se ha referido[2] que las principales preocupaciones de las mujeres puérperas es el bienestar y cuidados del recién nacido y piensan que tienen menor riesgo de embarazo por el periodo de amenorrea posparto, aunado a una creencia de que puede haber un potencial daño por el uso de métodos anticonceptivos, todo esto determina el tiempo de inicio del uso de métodos anticonceptivos posparto.

Se ha documentado[3] que el inicio de las relaciones sexuales ocurre en 25% de las mujeres a las seis semanas y en 95% a los seis meses y que el nivel de escolaridad es uno de los principales factores para el uso de métodos anticonceptivos ya que 80% de las mujeres con nivel educativo alto usan anticonceptivos desde el primer evento obstétrico, en tanto que 50% de las mujeres con menor nivel educativo no aceptan anticonceptivos incluso en el tercer evento obstétrico.

El papel de los métodos anticonceptivos en la disminución de las tasas de fecundidad ha sido remarcado recientemente[4] y se encuentra su más alto impacto entre los grupos de mujeres más jóvenes.

La aceptación de métodos anticonceptivos durante el puerperio es un evento especial en el que influyen múltiples factores, entre los cuales se han informado la edad, el nivel de educación, nivel de educación del esposo y conocimiento previo de métodos anticonceptivos.[5]

Estudios recientes han mostrado que la educación sobre los anticonceptivos debe ser antes del evento obstétrico ya que la orientación y promoción de los anticonceptivos en el posparto no incrementa el uso de métodos anticonceptivos a largo plazo.

En otro estudio Gadow y col.[7] aparte de la falta de conocimiento de los métodos anticonceptivos encontraron que otros motivos que determinan la aceptación de anticonceptivos en el puerperio son problemas de salud y falta de acceso a los métodos anticonceptivos.

Se ha recomendado que incluso la lactancia debiera ser considerada como una alternativa coadyuvante de la planificación familiar, sobre todo en lugares donde se tiene poco acceso a los métodos anticonceptivos o existe una sensación de riesgo por el uso de métodos anticonceptivos hormonales; sin embargo, las cifras de lactancia a largo plazo son muy variables; por ejemplo, en Nueva Zelandia solamente 16.9% de las mujeres lactan a sus bebés hasta los tres meses, a pesar de que se ha aceptado que la amenorrea ocasionada por la lactancia materna es un método anticonceptivo altamente efectivo durante los primeros cuatro meses del posparto.[8]

Debido a que aún no se logra la disminución significativa de la fertilidad, es necesario identificar cuáles son los motivos que participan en la aceptación de métodos anticonceptivos durante el puerperio.

En nuestro medio no existen informes que analicen los factores o razones que refieren las mujeres durante el puerperio tanto para aceptar métodos anticonceptivos como para rechazarlos y al conocerlos se podrán implementar estrategias más apropiadas para

mejorar la cobertura de los métodos anticonceptivos en este grupo específico de pacientes.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal en el Hospital de Gineco-Pediatría No. 48 del Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato. Se incluyeron mujeres que acudieron al Hospital para la atención de su evento obstétrico (parto, cesárea o aborto). Las pacientes participaron en forma voluntaria previa información sobre los objetivos del estudio y el criterio de exclusión fue solamente la no aceptación para participar durante la realización de la encuesta, los datos que se recabaron fueron los siguientes: Edad en años; ocupación de la mujer, codificada como 0 si se dedicaba a las labores del hogar o estaba desempleada; 1 si estaba contratada como obrera, 2 si su trabajo correspondía a empleada de oficina, secretaria o técnica y 3 si desempeñaba actividades como profesionista; escolaridad de la mujer en años; escolaridad del esposo también en años; estado civil; ocupación del esposo, que se codificó igual que la ocupación de la mujer; ingresos familiares mensuales en pesos; gestas, para, abortos, cesáreas; uso previo de métodos anticonceptivos, que se registró como 1 si había usado antes y 0 si nunca había utilizado métodos anticonceptivos; si profesaba algún tipo de religión y especificar cuál; si aceptó o rechazó los métodos anticonceptivos después del evento obstétrico y finalmente las causas de por qué aceptó los métodos anticonceptivos; así como los motivos para el rechazo de los mismos después del evento obstétrico propuestos por el personal de la unidad hospitalaria.

Con el objeto de eliminar la variabilidad interobservador, las encuestas fueron realizadas por una sola persona (residente del cuarto año de ginecoobstetricia).

Los datos recolectados fueron posteriormente tabulados y se calcularon medidas de tendencia central (media aritmética), medidas de dispersión (desviación estándar), valores porcentuales y para calcular las diferencias entre los grupos de pacientes que usaron anticonceptivos con las pacientes que los rechazaron se calcularon prueba t de *Student* no pareada[9] y prueba exacta de Fisher o X^2, tomando un nivel de significancia de 0.05.

■ RESULTADOS

De los 1,010 casos de pacientes en el puerperio inmediato que se estudiaron, 507 pacientes (50.20%) correspondieron a mujeres que aceptaron anticonceptivos en el puerperio y las otras 503 pacientes (49.80%) rechazaron el uso de métodos anticonceptivos.

La edad promedio de toda la muestra de pacientes estudiadas fue de 25.9 años con una desviación estándar de 5.9 años, con un rango de edades desde 15 años hasta 50 años.

Al evaluar la edad entre los grupos de pacientes observamos una media aritmética de 26.2 ± 6.2 años en el grupo de aceptantes de anticonceptivos y un promedio de edad de 25.5 ± 5.5 años en las pacientes que rechazaron el uso de métodos de planificación familiar, obteniendo un valor de t= 1.84 con una $P < 0.05$.

De las mujeres que aceptaron anticonceptivos, 420 (82.8%) se dedicaban a labores del hogar y el resto 87 (17.2%) trabajaban como obreras en tanto que de las pacientes que no aceptaron métodos anticonceptivos, 385 (76.5%) se dedicaban al hogar y 118 (23.5%) trabajaban como obreras (X^2= 3.801, P= 0.051)

La escolaridad de las mujeres que aceptaron anticonceptivos tuvo un promedio de 7.3 ± 3.2 años en tanto que entre las mujeres no aceptantes fue de 7.07 ± 3.1 años obteniendo un valor de t = 1.1 con una P= 0.27.

En relación con el estado civil se encontró que 493 pacientes que aceptaron anticonceptivos (97.2%) se encontraban casadas y sólo 14 (2.8%) no tenían una relación estable; en tanto que de las mujeres que rechazaron los anticonceptivos, 458 (91.0%) estaban casadas y 45 (9%) no tenían una pareja estable o estaban solteras (X^2 =14.591. $P < 0.001$).

La religión de las mujeres que aceptaron anticonceptivos correspondió en 500 casos a la religión católica (98.6%) y 497 mujeres (98.8%) que no aceptaron anticonceptivos tuvieron la religión católica, (X^2= 0.001, P= 0.986), solamente una paciente del grupo de no aceptantes de anticonceptivos refirió no tener ninguna religión.

El promedio de las gestas de las mujeres que aceptaron anticonceptivos fue de 3.11 ± 2.0 y el de las mujeres que rechazaron los anticonceptivos fue de 2.3 ± 1.6; el valor de t fue 6.79 con una $P < 0.001$.

El número de partos fue de 1.8 en promedio en las mujeres que aceptaron anticonceptivos y de 1.4 en las no aceptantes de métodos anticonceptivos, la t obtenida fue 3.2 con una $P < 0.01$.

Los abortos en las pacientes que aceptaron anticonceptivos

fueron en promedio 0.28 ± 0.64 y las pacientes que rechazaron los anticonceptivos tuvieron un promedio de abortos de 0.28 ± 0.58 con una t= 0.006 y una P= 0.99.

El número de cesáreas de las pacientes que aceptaron anticonceptivos fue de 0.97 en promedio y las mujeres que no aceptaron tuvieron un promedio de cesáreas de 0.56, la t que se obtuvo fue 7.13 con una P < 0.00 1.

Los niveles de escolaridad del esposo de las mujeres aceptantes de anticonceptivos fue 7.53 ± 3.5 años, en tanto que la de los cónyuges de las no aceptantes fue 7.55 ± 3.3 años, calculándose una t= -0.101 con una P= 0.91.

La ocupación más frecuente de los esposos cuyas esposas aceptaron anticonceptivos fueron en 345 casos (68.0%) como obreros; en cambio, los esposos cuyas mujeres rechazaron los anticonceptivos, en 324 casos (64.4%) se ocupaban como obreros (X^2= 0.250, P= 0.617).

El promedio de los ingresos familiares en las aceptantes de anticonceptivos fue $2,749 ± 1561 y en las familias de las mujeres que rechazaron los anticonceptivos fue $2,618 ± 2116 con un valor de t= 1.11 con una P= 0.26.

De las pacientes que aceptaron algún método de planificación familiar 267 (54.63%) ya habían utilizado métodos anticonceptivos con anterioridad y 240 (45.37%) nunca habían utilizado algún método anticonceptivo. Por otro lado, de las pacientes que no aceptaron utilizar métodos de planificación en el puerperio, 159 (31.62%) ya habían utilizado algún método anticonceptivo anteriormente y 344 mujeres (68.38%) nunca los habían utilizado (X^2 = 18.27, P < 0.001).

Del total de las pacientes que aceptaron métodos anticonceptivos en el puerperio, 364 mujeres (71.80%) optaron por utilizar métodos temporales, con una cifra de 344 mujeres (67.85%) que aceptaron el dispositivo intrauterino y del total de las pacientes que aceptaron métodos anticonceptivos 143 (28.20%) aceptó métodos definitivos como la salpingoclasia (tabla I).

En la tabla II se muestran los motivos de aceptación de métodos anticonceptivos, donde se puede apreciar que la principal razón es la paridad satisfecha con 137 casos (27.02%). El segundo lugar correspondió con 109 pacientes (21.49%) a la eficacia ya conocida por experiencias anteriores con los métodos usados.

Las pacientes que no aceptaron algún tipo de anticoncepción refirieron los siguientes motivos: En 169 pacientes (33.6%) las causas del rechazo de métodos anticonceptivos mencionaron una relación directa o indirecta con el esposo ya que 80 de las pacientes refirieron no aceptar método de planificación familiar porque su marido las cuidaba, 54 pacientes mencionaron que su marido no aceptaba la utilización de ningún método anticonceptivo, 17 mujeres no habían platicado con su esposo acerca de cuál era el método que iban a elegir para espaciar su embarazo y en tal caso la paciente sentía que no podía elegir ningún método sin la aprobación de su pareja, 12 de las pacientes dijeron que su pareja le había aconsejado no aceptar ningún método de planificación, ya que ellos preferían usar la vasectomía, aunque en ninguno de los casos se tenían fecha establecida para tal evento, seis de las pacientes tenían al esposo fuera del hogar, por lo que ellas mencionaron no necesitar

Tabla I

Métodos anticonceptivos aceptados en el puerperio

Método anticonceptivo	Número de pacientes	Porcentaje
Dispositivo intrauterino	344	67.85
Salpingoclasia	143	28.20
Preservativo/óvulos	8	1.58
Ritmo/*Billings*	8	1.58
Hormonales	4	0.78
Total	507	100

Tabla II

Motivos para aceptación de métodos anticonceptivos en el puerperio

Motivo	Número de pacientes	Porcentaje
Paridad satisfecha	137	27.02
Eficacia de métodos usados previamente	109	21.49
Por consejo del ginecólogo	94	18.55
Iniciativa propia	56	11.05
Por consejo del médico familiar	41	8.08
Sugerencia del esposo	23	4.54
Otros	47	9.27
Total	507	100

métodos de planificación familiar por el momento y cuando se requirieran, ellas acudirían a solicitarlo.

Otras 161 pacientes (32%) no aceptaron métodos de planificación porque los iban a utilizar hasta después de terminado el puerperio, entre ellos el dispositivo intrauterino después de los 40 días del puerperio, coito interrumpido y otros, de los cuales aún no estaban seguras.

Un 7.76% (39) de las pacientes refirieron que aún no habían pensado qué método iban a utilizar, ya que su principal preocupación era llevar a buen término el embarazo actual (tabla III).

■ DISCUSIÓN

El grupo de pacientes que estudiamos tuvo un promedio de edad de 25.9 ± 5.9 años que es un poco mayor al informado hace una década aproximadamente en mujeres que acuden para atención de un evento obstétrico en nuestro medio, donde se informan[10] cifras en promedio de 23.7 ± 5.3 años; sin embargo, el rango de edades que obtuvimos en nuestro estudio fue de 15 años hasta 50 años, lo cual implica qué eventos obstétricos aún están ocurriendo en edades reproductivas muy tempranas o muy tardías.

Al comparar la edad entre los dos grupos de pacientes encontramos que las mujeres aceptantes de anticonceptivos tenían mayor edad (26.2 ± 6.2 años) que las mujeres que rechazaron los anticonceptivos en el puerperio (25.5 ± 5.5 años), $P < 0.05$ lo cual no concuerda, en parte, con lo informado en un estudio previo, donde se menciona que en edades mayores existen menores actitudes positivas hacia la anticoncepción antes de tener el evento obstétrico; sin embargo, debido a que nuestro estudio se realizó en pacientes que tuvieron ya su evento obstétrico, esto puede ser explicado por la mayor conciencia que puedan tener las mujeres de mayor edad ante la responsabilidad del cuidado del recién nacido.

En relación con la escolaridad de la mujer y de su esposo no encontramos diferencia significativa entre las mujeres que aceptaron anticonceptivos y las que no aceptaron, lo cual tampoco concuerda por lo informado en un estudio reciente,[5] en donde refieren que estas variables sí tienen relación con el uso de anticonceptivos; sin embargo, el estado civil sí mostró un mayor número de mujeres casadas (97.2%) en mujeres aceptantes de métodos de planificación familiar, comparadas con las mujeres que no aceptaron métodos anticonceptivos (91.0%), $P < 0.001$.

La mayoría de las mujeres de la muestra estudiada expresaron pertenecer a la religión católica (98.6%) en el grupo de aceptantes de anticonceptivos y (98.8%) en las mujeres que no aceptaron métodos de planificación familiar ($P = 0.98$), lo cual descartaría esta variable como determinante de la aceptación de métodos anticonceptivos o bien de la selección de algún método en especial, como se había informado previamente[12] que sí podría influir la religión de la mujer en la selección de algún método natural aprobado por autoridades religiosas.

Tanto la ocupación de las mujeres como las de sus esposos tampoco tuvieron significancia en nuestros hallazgos, debido a que la mayoría de las mujeres del grupo de aceptantes de anticonceptivos (82.8%) se dedicaban a labores del hogar y similarmente 76.5% de las mujeres que rechazaron los métodos de planificación familiar también se dedicaban a actividades del hogar. Asimismo, los esposos se dedicaban en un gran porcentaje a laborar como obreros (68.0%) en las mujeres que aceptaron anticonceptivos y 64.4% de los esposos de mujeres que no aceptaron anticonceptivos también trabajaban en fábricas como obreros.

Los ingresos globales familiares tampoco mostraron una diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes ya que en el grupo de las pacientes que aceptaron anticonceptivos, el promedio fue de $2,749.00 y en el otro grupo fue de $2,618.00; sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que como sólo se estu-

Tabla III

Motivos para el rechazo de los métodos anticonceptivos

Motivo	Número de pacientes	Porcentaje
Causas relacionadas con el esposo	169	33.6
Los usarán después	161	32.0
No lo ha pensado	39	7.76
Causas atribuibles a los métodos	33	6.57
Motivos personales no especificados	22	4.37
Desea un nuevo embarazo a corto plazo	15	2.98
Otros	64	12.72
Total	503	100

dió un grupo de población de un solo medio hospitalario, existe un tácito sesgo de selección de pacientes, ya que no existen otros grupos de hospitales con otros niveles socioeconómicos.

De los antecedentes obstétricos, tanto el número de gestas, paras y cesáreas fueron variables que tuvieron significancia; los valores más altos correspondieron a las pacientes que aceptaron anticonceptivos; sin embargo, el número de abortos no logró significancia, lo cual puede ser explicado por el hecho de que el mayor número de hijos vivos condiciona una mayor sensibilidad para la aceptación de los métodos anticonceptivos.

Respecto al hecho de que una mayor cantidad de las mujeres que aceptaron los métodos anticonceptivos fue en el grupo de quienes ya los habían utilizado con anterioridad, apoya que las mujeres que no han tenido efectos secundarios significativos por métodos usados previamente, son consistentes en continuar usándolos; sin embargo, las pacientes que no los han usado previamente pueden tener una sensación de que los anticonceptivos puedan dañarla a ella o a su recién nacido como se ha referido previamente, por lo que este apartado debiera ser atendido adecuadamente en el momento de proponer métodos anticonceptivos a pacientes que nunca los han usado previamente.

Los métodos anticonceptivos que fueron aceptados en mayor proporción fueron el dispositivo intrauterino en 67.85% y la salpingoclasia en 28.20% de los casos, lo cual difiere de los aceptados hace algunos años,[14,15] en donde se menciona una mayor aceptación en el puerperio por métodos de barrera y una declinación por el uso del dispositivo intrauterino, aunque tanto en nuestros hallazgos como en los mencionados en estos informes se describe una poca aceptación por los anticonceptivos hormonales, lo cual puede atribuirse a un temor por efectos secundarios por los métodos hormonales en relación con la lactancia, como se observó en un estudio donde se encontró una correlación negativa consistente entre la lactancia y el uso de métodos anticonceptivos hormonales.[16]

Sin embargo, en las pacientes que usan anticonceptivos hormonales y específicamente del tipo de los inyectables se han encontrado los niveles más bajos de embarazo a corto plazo después del puerperio como lo describieron Templeman y col. en un estudio reciente,[17] por lo que es necesario incrementar la promoción de estos métodos hormonales durante el puerperio a pacientes que no tengan contraindicaciones.

Los principales motivos para la aceptación de métodos anticonceptivos en el puerperio fueron la paridad satisfecha (27.02%), la eficacia de métodos usados previamente (21.49%) y finalmente el consejo del ginecólogo y el médico familiar con 18.55% y 8.08%, respectivamente, en la consulta prenatal por lo que se debiera remarcar la importancia de la promoción de las ventajas y de la inocuidad de los métodos anticonceptivos tanto por el ginecólogo como por el médico familiar con el fin de incrementar el número de aceptantes de los métodos de planificación familiar.

Los motivos para el rechazo de métodos anticonceptivos involucraron como principal determinante al esposo en 33.6% y en segundo lugar a que los métodos los usarán después del puerperio en 32.0%, y otras causas en menor proporción como a que no lo han pensado 7.76% y efectos secundarios por métodos usados previamente (6.57%), lo que abre una línea de acción que no se había pensado anteriormente y que consistiría en extender el campo de promoción y enseñanza de los métodos anticonceptivos, así como de sus ventajas, en programas dirigidos específicamente a los esposos en la consulta del control prenatal, con lo cual se disminuiría el porcentaje de mujeres no aceptantes en el puerperio.

En aquellas mujeres que expresan que usarán los anticonceptivos después de que pase el puerperio o que no han pensado si usarán o no anticonceptivos, se debiera promover activamente la lactancia como un método de planificación, ya que se ha informado[18] que en un programa especial de promoción de la lactancia como método de planificación familiar bajó los índices de embarazo de 14.3% a 7.4% durante un año después del parto y se concluye que la lactancia es un método adicional a los programas de planificación familiar en el puerperio, que funciona efectivamente.

■ CONCLUSIONES

Las variables relacionadas en forma significativa con la aceptación o rechazo de anticonceptivos en el puerperio son: edad de la paciente, estado civil, número de gestaciones, partos previos o cesáreas y uso con anterioridad de algún método anticonceptivo.

Los métodos anticonceptivos más aceptados en el puerperio fueron: el dispositivo intrauterino y la salpingoclasia.

Las causas más frecuentes por las cuales son aceptados los métodos anticonceptivos en el puerperio son: paridad satisfecha, eficacia de métodos usados previamente y el consejo del médico en el control prenatal y sala de labor.

Los motivos más importantes asociados con la no aceptación de anticonceptivos fueron: causas relacionadas con el esposo y diferimiento en la utilización de anticonceptivos hasta después del puerperio.

La presencia de variables significativas entre ambos grupos deben tenerse en cuenta al momento de promover los métodos anticonceptivos en forma individualizada por los médicos que llevan a cabo el control prenatal, el cual es un periodo propicio para remarcar las ventajas de los métodos.

Entre los motivos atribuibles al esposo relacionados al rechazo de los métodos anticonceptivos resalta la necesidad de incorporar de manera sistemática la participación del esposo al control prenatal para convencerlo de las ventajas de los diferentes métodos y de esta manera incrementar la frecuencia de aceptación de los métodos anticonceptivos durante el puerperio. ■

■ Referencias

1. Edelman DA, Goldsmith A, Shelton JD. Postpartum contraception. Int J Gynaecol Obstet 1981; 19: 305-311.
2. Salway S. Nurami S. Postpartum contraceptive use in Bangladesh: understanding user´s perspectives. Stud Fam Plann 1998; 29: 41-57.
3. Kanojia JK, Nirbhane NC, Toddywala VS, Betrabet SS, Patel SB, Date S, Gaur L, Saxena BN. Dynamics of contraceptive practice among urban Indian Women. Nat Med J India 1996; 9: 109-112.
4. Sibandav A. Reproductive change in Zimbabwe and Kenya the role of the proximate determinants in recent fertility trends. Soc Biology 1999; 46: 82-99.
5. Tehrani FR, Farahani FK, Hashemi M. Factors influencing contraceptive use in Tehran. Fam Practice 2001; 18: 204-208.
6. Hiller JE, Griffith B. Education for contraceptive use by women after childbirth. Cochrane Database of Systematic Reviews (computer file 2) 2000: CD001863.
7. Gadow EC, Jennings VH, López Camelo JS, Paz JE, da Graca Dutra M y col. Knowledge of likely time of ovulation and contraceptive use in unintended pregnancies. Adv Contracept 1999; 15: 109-118.
8. Treffers PE. Breastfeeding and contraception. Nederlands Tijdschrift voor Genneeskunde 1999; 1900-1904.
9. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística médica, 1a. ed. Editorial El Manual Moderno, México. 1993; 115-141.
10. Romero GG, de la Cruz DLR, Jiménez BE, Malacara HJM. Algunos factores predictivos de corioamnioitis en pacientes con ruptura de membranas. Ginec Obst Mex 1987; 55: 266-270.
11. Salinas MAM. La percepción de riesgo y la actitud hacia la anticoncepción en mujeres con un embarazo de alto riesgo. Salud Publ Mex 1994 ; 36: 513-520.
12. Vekemans. Postpartum contraception: the lactational amenorrhea method. Eur J Contracept Reprod Health Care 1997; 2: 105-111.
13. Sahvay S, Nurami S. Uptake of contraception during postpartum amenorrhea: understandings and preferences of poor, urban women in Bangladesh. Soc Science Med 1998; 47: 899-909.
14. Debrovner CH, Vinikoff B. Trends in postpartum contraceptive choice. Obstet Gynecol 1984; 63: 65-70.
15. Labbok M, Ford K, Gray RH. Contraceptive usage during lactation: analysis of 1973 and 1976 National Survey of Family Growth: I Age an race. Am J Public Health 1985; 25: 75-77.
16. Laukaran VH, Winikoff B. Contraceptive use, amenorrhea, and breastfeeding in postpartum women. Stud Fam Plann 1985; 16: 293-301.
17. Templeman CL, Cook V, Goldsmith U, Powell J, Hertweck SP. Postpartum contraceptive use among adolescent mothers. Obstet Gynecol 2000; 95: 770-776.
18. Hardy E, Santos LC, Osis MJ, Carvalho G, Cecatti JG, Faundes A. Contraceptive use and pregnancy before and after introducing lactational amenorrhea (LAM) in postpartum program. Adv Contracept 1998; 14: 59-68.

Ginecología y Obstetricia de México

Hace 55 años

Transfusiones de sangre y plasma en obstetricia*

■ DR. FEDERICO MARIN

Artículo publicado en el número 2, abril-junio de 1946, páginas 97 a 105
El texto está reproducido de acuerdo a la versión original.

Podemos considerar las Transfusiones de Sangre o Plasma, como uno de los elementos terapéuticos modernos de mayor valía en el tratamiento de los trastornos del embarazo y del parto.

Dada la índole de este trabajo, hablaremos con pocas palabras de la sinopsis de la transfusión desde el punto de vista que nos interesa.

HISTORIA: La Transfusión tiene sus antecedentes en los baños de sangre usados por los egipcios como tónicos reconstituyentes. Celso nos dice que el pueblo romano saltaba a la arena a beberse la sangre que derramaban los gladiadores. Inocencio XVIII bebió la sangre de tres jóvenes hasta que murieron exangues; y Libavio transfundió el primero, en 1615, sangre de un organismo a otro, a través de un tubo de plata. En 1665 Lower, de Inglaterra, practicó la transfusión de la arteria de un carnero a la vena de un hombre. Dos años después en Francia, Denis pasó 250 c. c. de la sangre de un cordero a un muchacho sin que hubiese habido muerte; pero cuando repitió el experimento con un sifilítico, este falleció después de la tercera transfusión. El Parlamento, instigado por los enemigos del médico, prohibió la práctica, y a su ejemplo, los demás países europeos.

Por esas épocas, el escolasticismo hizo de las suyas, y también en esto equivocó a la ciencia con sus teorías chocarreras, pretendiendo aliviar a un colérico con sangre de flemático, o arreglar desaveniencias conyugales con intercambio de sangre. Hasta que en 1818 apareció Blundell, cuyos trabajos abrieron el camino a la investigación moderna.

LOS GRUPOS SANGUINEOS: sin embargo, fue hasta 1900 cuando se dió con la clave del choque transfusional, principal enemigo de esta práctica, gracias al descubrimiento de Landsteiner de tres grupos sanguíneos. Dos años después, Sturli encontró el cuarto grupo, y en 1911 von Dungern y Hirszfeld descubrieron la existencia de subdivisiones en dos de los grupos humanos. En 1927 Landsteiner y Levine descubrieron tres propiedades adicionales e individuales en la sangre humana, designándolas con las letras M, N y P. Recientemente, en 1930.

Landsteirner y Wierner determinaron el Factor Rh. de gran importancia en Obstetricia.

La división de los grupos sanguíneos está basada en el fenómeno de aglutinación, que consiste en la aglomeración, formando grupos o montones, de células distribuidas en un fluido, tratándose de una reacción específica entre dos sustancias, el "aglutinógeno", contenido principalmente en los glóbulos rojos, y la "aglutinina", contenida en el suero sanguíneo.

En el ser humano ese fenómeno se presenta cuando se mezclan las células hemáticas de un individuo determinado de un grupo sanguíneo, con el suero de otro de grupo diferente. En cambio, cuando ambos individuos pertenecen al mismo grupo o a otro compatible los glóbulos pueden mezclarse formando una suspensión homogénea. Esta es la base de la división en cuatro grupos, llamados O, A, B y AB; y dos subgrupos: A_1 y A_2.

Según Landsteiner, la existencia de estos cuatros grupos en la humanidad, depende de la presencia o ausencia de dos aglutinógenos, A y B, en los corpúsculos

* Leído en la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, en su sesión del 7 de abril de 1945.

rojos de la sangre; y dos aglutininas, alfa (o anti-A) y beta (o anti-B) en el suero o plasma, siendo alfa específica para A y beta para B.

He aquí la tabla de este autor, reconocida por el Comité de Higiene de la Liga de las Naciones, que además contiene las clasificaciones de Jansky y de Moss, citadas únicamente como ilustración, pero debiéndose procurar no usarlas, para evitar confusiones:

CLASIFICACION Y COMPOSICION DE LOS GRUPOS SANGUINEOS. LANDSTEINER.

Nomenclatura Internacional	Numeración de Jansky	Numeración de Moss	Células (Aglutinógeno)	Suero (Aglutininas)
O	I	IV		alfa y beta
A	II	II	A	beta
B	III	III	B	alfa
AB	IV	I	A y B	—

El suero del grupo A contiene la aglutinina beta (o anti-B) y con él se puede determinar la presencia del aglutinógeno B. Así mismo, el suero del grupo B determinará la presencia del aglutinógeno A.

LOS SUB-GRUPOS: von Dungern y Hirszfeld descubrieron que, cuando a un suero del grupo B se adicionaba sangre grupo A, hasta que perdía su poder de aglutinación a la misma, podía sin embargo aglutinar otras sangres de los grupos A y AB. De allí que se establecieran los sub-grupos A_1, y A_2, y A_1B y A_2B.

Landsteiner y Levine encontraron que en el grupo A hay dos aglutinógenos. A_1 y A_2, muy diferentes en sensibilidad, siendo A mucho más potente frente a las hemolisinas anti-A; en cambio, puede ser tan baja la potencia de las células A_2, que al hacer una determinación de grupo, dominando francamente el aglutinógeno B, tomemos por grupo B lo que en realidad es grupo A_2B, con el choque transfusional correspondiente. Para evitar estos accidentes, conviene usar testigos de gran poder de aglutinación, así como el que Wiener llamó suero B absorbido, que sirve para determinar los sub-grupos.

LOS AGLUTINOGENOS M, N y P: estos mismos autores, en 1927, encontraron que la sangre de conejos inyectados con sangre humana, contenía aglutinógenos no identificables con los conocidos A y B, comprobando que podían hacerse tres nuevos grupos, según que contuvieran uno de ellos, que denominaron tipo M, otro que denominaron tipo N, o los dos, o sea el tipo MN.

Prácticamente, el conocimiento de estos tipos lo usamos para la determinación del parentesco, según tabla que presentamos después.

Existen otros aglutinógenos más, a los que el estado actual de nuestros conocimientos les da poca importancia, y son: el factor P el H, el E, el C, etc.

■ EL FACTOR RH

En Obstetricia, el elemento sanguíneo que sí tiene una gran importancia, es el factor Rh, descubierto en 1940 por Landsteiner y Levine. Estos autores encontraron que, algunos individuos a quienes se les habían hecho transfusiones sin ningún accidente, en una ulterior presentaban fenómenos de aglutinación, no siendo posible identificar ninguno de los aglutinógenos conocidos. Pensaron en la existencia de una nueva sustancia causante, y se dedicaron a buscarla. Cuando hubieron fracasado los procedimientos usuales de aglutinógenos de carnero y de conejo, comenzaron a inyectar estos últimos animales con sangre de Macacus Rhesus y obtuvieron el suero anti-Rhesus, que no sólo aglutinaba los glóbulos rojos del macaco, sino también los de un 85% de las gentes. Esa aglutinación la achacaron a un nuevo elemento, al que llamaron Factor Rh (iniciales de Rhesus) y que está localizado en los eritrocitos, siendo independiente de las condiciones de sexo o grupo sanguíneo, y heredado según las leyes de Mendel, tipo dominante (lo mismo que todos los demás aglutinógenos).

Así pues, la humanidad se divide en Rh positivo (+) y Rh negativo (-).

Para la identificación de este factor se necesita un suero testigo anti-Rh, que se obtiene de estas tres maneras: por inyección de sangre de Macacus Rhesus a conejillos de Indias, dando un suero de baja titulación; de algunas mujeres recién paridas, de Rh- cuyo marido sea Rh+ y hayan engendrado un producto Rh+ eritro-

blastósico; de individuos Rh- que tuvieron fuertes reacciones hemolíticas después de una transfusión de sangre del mismo grupo, pero de sujeto Rh+. Ya en posesión del suero, se neutralizan las aglutininas anti-A y anti-B.

La importancia práctica de la determinación del signo del factor Rh, aumenta a medida que se profundiza en su estudio. En primer lugar, usando en las transfusiones a individuos no sólo del mismo grupo, sino también del mismo signo, se evitan choques hemolíticos que pueden llegar a ser mortales, sobretodo después de una o varias transfusiones, cuando ya se han formado anticuerpos. Pero, sobretodo es de vital importancia conocer el signo del Factor Rh, en las mujeres embarazadas que han padecido uno o varios abortos, y que tienen reacciones luéticas negativas, o que han dado a luz niños con eritroblastosis fetal.

Respecto a las reacciones hemolíticas postransfusionales, los trabajos de Wiener y Peters demostraron que, una vez descartados los elementos de choque: error en la determinación del grupo, sobretodo por ignorancia de los subgrupos, u otros factores externos, por ejemplo, uso de material no rigurosamente limpio, podría ser la causa la divergencia del signo del factor Rh entre donador y receptor, cuando éste había recibido ya anteriores transfusiones, siendo la inyección de sangre Rh+ a individuos Rh-, la que había provocado la formación de anticuerpos y desatado el choque transfusional, que puede ser tan intenso que ocasione la muerte.

Se necesita pues, usar donadores Rh- en transfusiones a individuos Rh-.

En cuanto a los receptores en quienes se presenta el choque transfusional desde la primera transfusión, se trata de mujeres embarazadas o recién paridas, isosensibilizadas por elementos sanguíneos del hijo heredados del padre.

El descubrimiento del Factor Rh aclaró este asunto, quedando demostrado que, lo que esas mujeres elaboraban en su sangre, eran aglutininas anti-Rh, por acción del antígeno existente en la sangre del hijo por herencia paterna, bastando después la inyección de cualquier cantidad de sangre Rh-P para que se presentara la hemólisis.

En 1943 publicó Levine un interesante estudio donde puntualizó la patogenesis de la eritroblastosis fetal, y demostró que, el antígeno que se encuentra en la sangre del feto es el Factor Rh, y que los anticuerpos son las aglutininas anti-Rh presentes en la sangre materna, que actúan produciendo una hemólisis lenta y persistente, que mata al producto o le produce eritroblastosis.

Las excepciones a esta etiología las pueden dar las hemólisis producidas raramente por la conjunción de grupos eterólogos entre madre e hijo, y quizá algunas enfermedades, v. g., la lúes, que puede dar productos eritroblásticos o con otro padecimiento fácilmente confundible.

Cada día debe ser mayor el interés para hacer la determinación del signo del factor Rh en las mujeres embarazadas, pues ha quedado demostrado que, aquellas que han sufrido uno o más abortos, teniendo las reacciones serológicas negativas a la lúes, y sin que influyan causas mecánicas o externas, son mujeres con factor Rh-, casadas con individuos Rh+ incompatible con el de ellas, produciéndose graves trastornos en la circulación placentaria, o teniendo una gran capacidad paca producir anticuerpos, cuando el hijo ha heredado el tipo del padre. El producto estará expuesto a padecer una hemólisis fatal con el aborto consecutivo; o si logra llegar a término, nacerá con una eritroblastosis más o menos grave, con anoxemia consecutiva e ictericia hemolítica.

Cuando una mujer haya dado a luz un producto eritroblastósico, cuidaremos de no hacerle ninguna transfusión de donador Rh+ (especialmente de su marido), pues tendrá un choque posiblemente mortal. Como la transfusión está indicada, y tendremos gran dificultad en encontrar un donador que aúne las condiciones requeridas (tipo sanguíneo homólogo y Rh-), recurriremos a la transfusión de plasma.

Al hacer el estudio de una mujer que ha dado a luz un producto eritroblastósico, podemos encontrarnos con que su suero no responde a la prueba de la aglutinación, presentando lo que Hill llama bloqueo. Lo determinaremos así: se mezcla sangre de la madre con una Rh+ y se busca la aglutinación; si no viene, se le agrega sangre Rh- potente; si tampoco hay aglutinación, es que hay bloquéo.

INDICACIONES DE LA TRANSFUSION: En Obstetricia la transfusión tiene indicaciones decididas. La primera, es en los casos de hemorragia.

Desde antes de los trabajos de Blundells el iniciador de la era transfusional moderna, estaba ya establecida la indicación de transfusiones sanguíneas, siempre que había pérdidas considerables de sangre. En efecto, este es el único fluido capaz de mantener la presión osmótica normal en los teji-

dos, permanentemente. También la capacidad que tienen los eritrocitos de absorber oxígeno, y que está deprimida en las hemorragias, vuelve a normalizarse rápidamente después de una transfusión, lo mismo que las condiciones necesarias para la formación de un buen coágulo.

Siempre que una hemorragia, aguda o crónica, baje la hemoglobina al 75%, hay indicación de transfusiones, y si la hemorragia es aguda y abundante, como sucede frecuentemente en obstetricia, la indicación se vuelve ineludible.

Stetson ha hecho amplias observaciones sobre las ventajas de las transfusiones en las hemorragias obstétricas, estando indicadas en las rupturas de la matriz, los embarazos ectópicos, placenta previa y hemorragia post-partum, así como en las metrorragias de cualquier orden.

En la anemia aguda por hemorragia, son completamente insuficientes las transfusiones usuales entre nosotros de 500 c.c. o menos, debiéndose insistir en el empleo de cantidades mayores, alternando la sangre total fresca con plasma (conservado o desecado en solución, único modo de proveer las grandes cantidades recomendables en la actualidad. La sangre citratada está prescrita en las grandes hemorragias).

Hill, de Dallas, transfundió *seis litros* seguidos a una paciente con ruptura de la matriz, salvándole la vida.

Los beneficios de la transfusión en hemorragias, y lo ingente del uso de grandes cantidades, nos hacen que juzguemos criminal, por parte de cualquier tocólogo, no tener siempre a la mano, para uso inmediato, cuando menos 10 unidades de plasma, ya que siendo su conservación indefinida, dispondremos de ellas en el momento preciso, salvando así muchas vidas.

Marriott y Kekwick recomiendan la siguiente fórmula como guía para conocer la cantidad que debe inyectarse:

$$\frac{\%\ \textit{que se debe aumentar de hemoglobina}\ x\ \text{el volumen normal de sangre en el paciente;}}{100}$$

queriendo decir que la transfusión debe continuarse hasta que el porcentaje normal de hemoglobina se haya restaurado, calculando en 568 c.c. la sangre necesaria por cada 10% de hemoglobina faltante.

Ha quedado establecido, como regla general, que una anemia con 25 o 30 % de hemoglobina debe ser tratada con 4 o 5 litros de sangre y plasma en 24 horas, cantidad que puede llegar hasta 7 litros en 3 o 4 días.

El estado de choque operatorio o por partos laboriosos, es una de las indicaciones precisas de la transfusión de sangre, la que debe instituirse ya como profilaxis, y si ha pasado el momento, como tratamiento heroico.

Antiguamente había la idea de sustituir con un líquido, cualquiera que fuese, el volumen de sangre disminuido por la extravasación del plasma, que trae como consecuencia una hemoconcentración con aumento de la viscosidad; se usarán entonces soluciones salinas o glucosadas, y sustitutos diversos, como suspensiones gomosas. Los fracasos demostraron que no sólo no era procedimiento suficiente, sino que era hasta peligroso, llegándose a la conclusión de que únicamente la sangre y el plasma humano tienen valor verdadero, siendo los tónicos que levantan la tensión arterial.

En las mujeres que han padecido una deshidratación, bien sea, por vómitos, diarrea, o cualquier otra causa, la pérdida de una pequeña cantidad de sangre desata el choque intenso exigiéndonos transfusiones preventivas si no queremos verlas graves en el momento del parto. Podemes usar, en estos casos, cantidades iniciales de 500 c. c. de sangre, o 250 de plasma, aumentando esas cantidades según lo requiera la paciente.

En el preoperatorio la transfusión ocupa ya un lugar firme, sobretodo tratándose de intervenciones de la gravedad de la cesárea.

En el post-operatorio la indicación de transfusiones cesa sólo cuando ha vuelto la tensión arterial a la normalidad, así como el índice de hemoglobina.

En la hipoproteinemia, o sea cuando los proteínas del plasma disminuyen por deficiente ingestión de proteínas, por trastornos en su absorción en el tracto intestinal, por insuficiencia de las funciones metabólicas, o bien, como en la albuminuria crónica, por continuas pérdidas por vía renal, —todo lo cual sucede frecuentemente en las mujeres embarazadas—, baja la presión osmótica, comenzando la fuga de proteínas a nivel de los capilares, bastando una baja de un 4 % para que los líquidos escapen por los intersticios tisulares y formen edemas. La transfusión sanguínea, o simplemente de plasma humano, restablece rápidamente el equilibrio acuoso volviendo el índice proteínico a lo normal.

Cuando en una embarazada encontramos discracias sanguíneas, la beneficiarán pequeñas transfusiones repetidas de 150 c. c. de sangre fresca, e inyección intramuscular de extractos hepáticos.

Los estados infecciosos, concidiendo con los embarazos, caen

en la indicación transfusional de pequeñas cantidades.

En la intoxicación gravídica, inclusive con nefritis, podremos mejorar el estado general con la inyección de 500 c. c. de sangre y plasma.

■ TECNICA DE LA TRANSFUSION:

Siempre que tengamos que efectuar una transfusión debemos, quién dijo las sabias palabras de Pemberton, quien dijo hace un cuarto de siglo: "El procedimiento es considerado frecuentemente como una simple mediación intravenosa o una operación menor, cuando en realidad los peligros potenciales que tiene la colocan entre las operaciones mayores".

Con esto, pondremos todo nuestro empeño en cumplir con todos los requisitos de una buena técnica.

Se han construido muy variados tipos de aparatos para la transfusión, y el mejor, para cada transfusor, será aquel a que está habituado. Fuera de la cánula parafinada de Kinton y Brown, ya en desuso, encontramos en el mercado jeringas de cristal de todos tamaños, siendo las empleadas con frecuencia, las de 50 y 100 c. c.: jeringas-valva (buenas para transfusiones en niños), y aparatos metálicos con rodillos propulsores de la corriente sanguínea a través de un tubo de hule. Nosotros preferimos los de este tipo, y entre ellos el modelo de De Bakey, y lo usamos también para la infusión de sangre citratada o sueros de Ringer, Hartman, etc. Las maniobras deben hacerse con sencillez, usando agujas calibre 16 o 17 en los donadores y 18 en el receptor adulto o 20 en el niño. Si se emplea aparato propulsor, se inyectará la sangre a razón de 30 medias vueltas por minuto, o 40 gotas cuando es sangre citratada. Es imprescindible hacer la prueba biológica, o sea esperar unos minutos después de la inyección de 20 c. c. de sangre.

MEDICINA LEGAL: el médico tiene en muchas ocasiones que dirimir cuestiones de una gran trascendencia social, como por ejemplo las que se refieren a la paternidad supuesta o real de un individuo respecto a una criatura.

Wiener enumera cuatro posibilidades en que haya que recurrir al estudio de la sangre desde el punto de vista de las leyes de la herencia:

1a.- Nace un niño de matrimonio legal, pero el padre niega la paternidad; la Ley concede la legitimidad a todo niño nacido dentro del matrimonio, con excepción de los casos comprobados de impotencia o esterilidad del marido, o cuando se comprueba que no es posible que haya habido ayuntamiento en el tiempo oportuno.

2a.- Nace un niño fuera de matrimonio, y el hombre a quien la madre señala como padre niega la paternidad.

3a.- Dos recién nacidos han sido confundidos accidentalmente en el hospital poco tiempo después del nacimiento, y se desea identificar a los padres. O se sospecha que una nodriza haya cambiado intencionalmente al niño dejado a su custodia por el suyo propio, para que su hijo goce de una mejor posición social.

4a.- Una mujer ha simulado preñez y parto, pretendiendo luego que determinado niño es hijo suyo, para obligar a un hombre a que se case con ella; o para obtener pensión de la herencia del marido (cuando se ha establecido que un parto es requisito para tener ese derecho); o para que el niño pueda aparecer como heredero del marido.

Conociendo las posibilidades que tienen las diferentes características hemáticas de trasmitirse según las leyes de Mendel, tendremos oportunidad de resolver, algunas veces de modo incontrovertible, el punto a discusión; sin embargo, habrá casos en que las posibilidades biológicas nos impidan dictaminar en uno u otro sentido, sirviendo además el procedimiento para excluir la paternidad, pero no para probarla.

Desde el punto de vista de los aglutinógenos A y B, Landsteiner nos da la siguiente tabla, derivada de la teoría de Bernstein sobre la herencia de los grupos sanguíneos:

Grupos de los padres		Grupos de los hijos	Grupos imposibles en los hijos
1.	O x O	O	A, B, AB
2.	O x A	O, A	B, AB
3.	O x B	O, B	A, AB
4.	A x A	O, A	B, AB
5.	A x B	O, A, B, AB	
6.	B x B	O, B	A, AB
7.	O x AB	A, B	O, AB
8.	A x AB	A, B, AB	O
9.	B x AB	A, B, AB	O
10.	AB x AB	A, B, AB	O

También la herencia de los aglutinógenos, M y N se aprovecha para la determinación de la paternidad, siendo Landsteiner y Levine quienes formularon la siguiente tabla:

Tipos de los padres	Tipos posibles de los hijos	Tipos imposibles en los hijos
1. MN X MN	M, N, MN	
2. MN X N	N, MN	M
3. MN X M	M, MN	N
4. M X N	MN	M, N
5. N X N	N	M, MN
6. M X M	M	N, MN

En cuanto a la utilidad de la búsqueda del signo del factor Rh, aprovechable para la determinación del parentesco, baste decir que es una característica dominante hereditaria constante, que se transmite al hijo por los genes Rh (la R mayúscula simboliza el carácter dominante) y rh (representando la minúscula el tipo recesivo). Encontramos entonces las dos combinaciones de genes: Rh-Rh y rh-rh que son homocigotes; y Rh-rh o sea heterocigotes. Hay tres genotipos y dos fenotipos. Los genotipos son: rh-rh, Rh-Rh y Rh-rh. Al genotipo rh-rh corresponde un fenotipo negativo, y a los otros dos genotipos uno positivo.

He aquí una tabla basada en el Factor Rh:

Tipos de los padres	Tipos posibles en los hijos	Tipos imposibles en los hijos
1. Rh + Rh x Rh + Rh	Rh + Rh	rh + rh, Rh + rh
2. rh + rh x rh + rh	rh + rh	Rh + Rh, Rh + rh
3. Rh + rh x Rh + rh	Rh + Rh, Rh + rh, rh + rh	—
4. Rh + Rh x rh + rh	Rh + rh	Rh + Rh, rh + rh
5. Rh + Rh x Rh + rh	Rh + Rh, Rh + rh	rh + rh
6. Rh + rh x rh + rh	Rh + rh, rh + rh	Rh + rh

Kahiher encontró unos gemelos heterocigotos: el negativo nació sano; el positivo padeciendo eritroblastosis. Los signos de los padres eran Rh + rh x rh + rh.

El porcentaje de probabilidades para demostrar la no paternidad, usando los aglutinógenos tienen solamente uno de los dos, pero los de M y N es de un 3 % para los individuos que tipo MN no tienen oportunidad porque pueden engendrar hijos de cualquier tipo. Con los aglutinógenos A y B el porcentaje es 10. Con los signos del factor Rh, no hay aún estadísticas.

REACCIONES TRANSFUSIONALES: la transfusión de sangre puede presentar complicaciones, bien sea en el curso o después de la inyección, y con una muy amplia variedad en la intensidad, ya que va desde el simple malestar hasta la muerte súbita o tardía.

La justa valoración de estos peligros potenciales ha hecho que, aplicando el más estricto cuidado en su conocimiento y prevención, hayan podido mejorarse las estadísticas, como se ve claramente comparando la que en 1917 hizo Bernheim, quién encontró 10 casos de muerte en 800 transfusiones, y las modernas de Wiener, quien tuvo 1 en 4,000 y la De Barkey, que señala una sola muerte en 5,000 transfusiones.

Estos datos alentadores, al mismo tiempo que invitan a aprovechar los beneficios de la inyección de sangre, nos obligan a exagerar los cuidados en la técnica de la transfusión.

Puede haber reacciones biológicas o químicas, trasmisión de enfermedades o accidentes cardiovasculares.

Entre las primeras la más importante es la hemolítica, con una mortalidad de un 52.5%, según la estadística de Hesee, y la más frecuente es la proteolítica, con una incidencia de 1%, casi siempre en forma de urticaria. Las reacciones químicas pueden evitarse con el empleo exclusivo de sales químicamente puras, agua recientemente destilada y sin pirógenos y meticuloso aseo de todos los implementos. La trasmisión de enfermedades se evita con el control de los donadores; de los accidentes cardiovasculares, el desfallecimiento del miocardio es muy grave, pero por fortuna muy poco frecuente; el embolismo y la trombosis se presentan especialmente cuando se trata de individuos con trastor-

nos en las extremidades, por ejemplo: gangrena, diabética o no, úlceras varicosas, y especialmente machacamientos. Conviene entonces usar sangre estabilizada, empleando el citrato de sodio, la heparina y la dicumarina como anticoagulantes.

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES TRANSFUSIONALES: debe tender especialmente a la profilaxis, pero si se presentan, podemos echar mano de algunos medicamentos generalmente muy efectivos.

Como en el choque hemolítico hay acidosis, estaremos pendientes de dar alcalinos a los primeros síntomas de su aparición, o mejor aún, prematuramente una dosis de 8 gramos de citrato de en la profilaxis. Bushby recomienda dar prematuramente una dosis de 8 gramos de potasio, por vía oral, disolviendo 35 gramos más en dos litros de agua de limón para beber en 24 horas. Se inyectarán 200 c. c. de suero glucosado al 50 % cada 6 horas, por vía intravenosa, repitiendo el tratamiento diariamente hasta que cese la hemoglobinuria.

Hesse y Filatov recomiendan el uso de nueva transfusión de sangre de 200 a 300 c. c., controlando cuidadosamente la compatibilidad.

La morfina nos sirve para ver desaparecer rápidamente muchas molestias subjetivas: el dolor precordial, la angustia, las algias articulares y de la región dorso-lumbar, la disnéa, etc. La adrenalina en los fenómenos alérgicos, como la urticaria y los trastornos vago-neuríticos; la coramina y el cardiazol nos ayudarán a mejorar la arritmia y demás trastornos vasculares: con la ouabaina combatiremos el colapso, y con la estricnina el choque. En los estados hemorrágicos usaremos la vitamina K. En la cefalea, la antipirina: un gramo en un vaso de agua para tomar a pequeños sorbos.

Agregaremos al tratamiento calma, reposo, tranquilidad, abundantes infusiones calientes: alimentación alcalinizante de fácil digestión. Seguiremos controlando el estado del paciente cuando menos 15 días, ordenando repetidos exámenes de orina. ■