

## Manejo conservador en preeclampsia severa

■ Dr. Juan Fernando Romero Arauz\*, Dra. Alma Lina Lara González\*, Dr. Carlos Izquierdo Puente\*\*.

### ■ RESUMEN

Se analizan 58 pacientes con preeclampsia severa entre 28 y 33 semanas de gestación, del 1 de octubre de 1996 al 1 de octubre de 1997. No fueron candidatas a manejo conservador 24 pacientes (42%) y se interrumpió el embarazo a las 48 h de su ingreso, 34 casos (58%) recibieron manejo conservador. El tiempo promedio de prolongación del embarazo fue de 6.4 días (rango: 3–18). Las indicaciones de interrupción del embarazo fueron: maternas en 16 pacientes (47%), sufrimiento fetal en 13 (39%), 34 semanas de gestación 3 (8%), desprendimiento prematuro de placenta normoinsera en una (3%) y trabajo de parto en una (3%). El peso promedio al nacer fue de  $1520 \pm 310$  g y la media de Apgar a 5 min de 8. No hubo muertes fetales ni complicaciones maternas, sólo un caso de muerte neonatal por sepsis y prematuridad. En las pacientes que no recibieron manejo conservador hubo dos óbitos y tres muertes neonatales.

**Palabras clave:** Preeclampsia severa, manejo conservador.

(Romero AJF y col: *Manejo Conservador en Preeclampsia severa. Ginec Obst Mex* 2000; 68:51)

weeks of gestation were studied during the period from 1 October 1996 to 1 October 1997. Twenty-four women (42%) developed maternal or fetal indications necessitating early delivery within 48 hours, meanwhile the other 34 patients (58%) received expectant management. The average pregnancy prolongation period in the conservative management group was 6.4 days (range 3 to 18). The primary indications for delivery in this group were maternal indications 16 (47%), fetal compromise 13 (39%), 34 weeks of gestation 3 (8%), abruption placentae 1 (3%) and preterm labor 1 (3%). The mean birth weight and Apgar score at 5 minutes were  $1520 \pm 310$  g and 8, respectively. Expectant management was not associated with fetal death or maternal complications. The only neonatal death was related with sepsis and prematurity. The women in the early delivery group totaled two stillbirths and three neonatal deaths.

**Key words:** Preeclampsia, conservative management.

(Romero AJF y col: *Severe preeclampsia and its conservative management. Ginec Obst Mex* 2000; 68:51)

El curso clínico de la preeclampsia severa puede estar caracterizado por un deterioro progresivo del binomio materno-fetal. Debido a que el parto es la única forma de detener el avance de esta enfermedad, la interrupción expedita del embarazo es el manejo óptimo para la madre y el feto mayor de 34 semanas de gestación, sin embargo, el nacimiento de un producto antes de esta edad gestacional se acompaña de una elevada tasa de morbi-mortalidad perinatal debido a la prematuridad.<sup>3-6</sup> Esta mortalidad disminuye con el aumento del peso al nacer.<sup>7</sup>

El manejo conservador en preeclampsia severa ha sido sugerido por Sibai y Odendaal en embarazos menores de 32 y 34 semanas respectivamente.<sup>8</sup> Se ha informado que este manejo mejora el resultado neonatal, e incrementa el peso al nacer sin aumentar las complicaciones maternas.<sup>3,4,13</sup> El propósito del presente trabajo fue describir la experiencia y resultados en manejo conservador en preeclampsia severa en embarazos entre 28 y 33 semanas en nuestro hospital.

### ■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio prospectivo de manejo conservador en preeclampsia severa en pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos y Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo del Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo

### ■ SUMMARY

A total of 58 women with severe preeclampsia between 28–33

**L**a preeclampsia complica 6–8% de las gestaciones y es una de las principales causas de morbi-mortalidad materna y perinatal en todo el mundo.<sup>1,2</sup>

\* Médico Adscrito al Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo del Hospital de Ginecoobstetricia Núm. 4 "Luis Castelazo Ayala". IMSS.

\*\* Jefe del Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo del Hospital de Ginecoobstetricia Núm. 4 "Luis Castelazo Ayala" IMSS.

Ayala" del IMSS del 1 de octubre de 1996 al 1 de octubre de 1997.

Los criterios de inclusión fueron: a) preeclampsia severa de acuerdo a los criterios establecidos,<sup>9</sup> b) edad gestacional entre 28 y 33 semanas por fecha de última menstruación con feto vivo. No se incluyeron pacientes con complicaciones médicas asociadas como nefropatías o diabetes *mellitus*, y obstétricas como ruptura prematura de membranas y trabajo de parto. Los criterios de selección para manejo conservador fueron de acuerdo con las normas establecidas<sup>8</sup> siendo excluidas las pacientes que a las 72 h de su ingreso presentarían hipertensión severa no controlable, eclampsia, trombocitopenia  $<100\,000\text{ mm}^3$ , síndrome de HELLP, vasospasmo severo, edema pulmonar y compromiso renal o fetal. El manejo en las primeras 24 h consistió en soluciones coloides y cristaloides, sulfato de magnesio o fenobarbital intramuscular, nefedipino sublingual 10 mg cada 30 min hasta control de la tensión arterial  $<160/110\text{ mmHg}$ , alfametildopa 500 mg cada 8 h vía oral, hidralacina 50 mg cada 8 h vía oral y dexametasona para inducción de madurez pulmonar fetal.

Si a las 24 h se complicaban los criterios de manejo conservador, las pacientes se trataban con dieta normosódica, tensión arterial cada 4 h, peso materno diario, cuantificación de diuresis, exámenes de laboratorio con plaquetas, transaminasa glutámico-oxalacética, transaminasa glutámico-pirúvica, deshidrogenasa láctica diario y dos veces por semana, depuración de creatinina con cuantificación de proteínas en orina de 24 h y ácido úrico.

La vigilancia fetal con prueba sin estrés (PSS, por sus siglas en

inglés), cada 12 horas, índice de líquido amniótico (ILA) dos veces por semana, perfil biofísico y ultrasonido (USG) cada 15 días para evaluar crecimiento fetal.

Los criterios de interrupción del embarazo fueron: en caso de deterioro materno o fetal de acuerdo a criterios establecidos.<sup>8</sup> Se consignaron los siguientes datos: características clínicas, tensión arterial y laboratorio al ingreso, indicaciones de interrupción de embarazo, resultado perinatal y complicaciones maternas y neonatales, tanto en pacientes con manejo conservador como aquellas que no fueron candidatas a este manejo.

## ■ RESULTADOS

En el período de análisis recibimos 58 pacientes en 24 casos (42%) se interrumpió el embarazo dentro de las 48 h de su ingreso por no cumplir con criterios para manejo

conservador. En 10 casos por indicaciones maternas como tensión arterial severa no controlable y trombocitopenia  $<100\,000\text{ mm}^3$ , ocho casos por sufrimiento fetal, cinco pacientes por desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y una paciente por trabajo de parto.

Treinta y cuatro pacientes (58%) recibieron manejo conservador. El tiempo de prolongación del embarazo fue de 6.4 días (rango: 3 a 18). Las características clínicas al ingreso en ambos grupos de pacientes se observan en la Tabla I.

En la Tabla II se presentan los promedios de tensión arterial sistólica y diastólica, así como datos de laboratorio al ingreso en ambos grupos. Los motivos de interrupción del embarazo en las pacientes con manejo conservador están incluidos en la Tabla III. Las indicaciones maternas fueron trombo-

**Tabla I**

Características clínicas

|                            | Manejo conservador<br>(n = 34) | Sin manejo conservador<br>(n = 24) |
|----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Edad (años)                | 29 ± 6*                        | 28 ± 6*                            |
| GI                         | 15                             | 9                                  |
| GII                        | 11                             | 8                                  |
| GII o >                    | 8                              | 7                                  |
| Edad gestacional (semanas) | 31                             | 31                                 |
| 28-30 semanas de gestación | 12                             | 10                                 |
| 31-33 semanas de gestación | 22                             | 14                                 |

\*Media (DS)

**Tabla II**

Tensión arterial y laboratorio

|                                  | Manejo conservador<br>(n = 34) | Sin manejo conservador<br>(n = 24) |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Tensión arterial sistólica mmHg  | 162 ± 4                        | 161 ± 2                            |
| Tensión arterial diastólica mmHg | 108 ± 3                        | 112 ± 4                            |
| Proteinuria g/24 h               | 3.3 ± 1                        | 3.2 ± 1                            |
| Acido úrico mg/dL                | 6.6 ± 1                        | 6.6 ± 1                            |
| Plaquetas $\text{mm}^3$          | 191 000 ± 46                   | 185 000 ± 52                       |

citopenia  $<100\,000\text{ mm}^3$  ( $n = 6$ ), hipertensión severa no controlable ( $n = 5$ ), vasospasmo severo ( $n = 4$ ) y síndrome de HELLP ( $n = 1$ ).

En la Tabla IV se presenta la edad gestacional al nacimiento, vía obstétrica de interrupción, así como el peso al nacer y promedio de Apgar a 5 minutos en ambos grupos. En las pacientes con manejo conservador hubo dos casos de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, el primero se sospechó por una prueba sin estrés no reactiva desacelerativa y el segundo fue un hallazgo durante la cirugía. No hubo muertes fetales. En el grupo sin manejo conservador hubo seis casos de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y dos óbitos.

No se presentaron casos de eclampsia ni insuficiencia renal. Sólo existió un caso de síndrome de HELLP en el grupo de manejo conservador que se presentó al 7º día de hospitalización, no hubo muertes maternas en ambos grupos (Tabla V).

En la Tabla VI se describe el resultado neonatal y las principales complicaciones en ambos grupos. Sólo existió una muerte neonatal por sepsis y prematuridad en el grupo de manejo conservador, en el otro grupo hubo tres muertes neonatales y mayor morbilidad.

## ■ COMENTARIO

Los objetivos del manejo conservador deben ser siempre primero el bienestar y seguridad materna y en segundo lugar el nacimiento de un recién nacido maduro en óptimas condiciones.<sup>4,12</sup> Sibai sugiere manejo conservador en embarazos mayores de 24 semanas ya que reporta una supervivencia neonatal hasta de 76% y menores complicaciones neonatales.<sup>10,11</sup> Sin embar-

**Tabla III**

Interrupción del embarazo con manejo conservador ( $n = 34$ )

| Indicación              | <i>n</i> | %  |
|-------------------------|----------|----|
| Materna                 | 16       | 47 |
| Sufrimiento fetal       | 13       | 39 |
| 34 semanas de gestación | 3        | 8  |
| DPPNI*                  | 1        | 3  |
| Trabajo de parto        | 1        | 3  |

\*Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera

**Tabla IV**

Resolución del embarazo

|                            | Manejo conservador<br>( $n = 34$ ) | Manejo no conservador<br>( $n = 24$ ) |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Edad gestacional (semanas) | 32                                 | 31                                    |
| Cesárea                    | 33                                 | 22                                    |
| Parto                      | 1                                  | 2                                     |
| Peso al nacer (gramos)     | $1520 \pm 310$                     | $1450 \pm 360$                        |
| Apgar 5 minutos            | 8                                  | 8                                     |
| DPPNI*                     | 2                                  | 6                                     |
| Óbito                      | 0                                  | 2                                     |

\*Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera

**Tabla V**

Complicaciones maternas

|                   | Manejo conservador<br>( $n = 34$ ) | Manejo no conservador<br>( $n = 24$ ) |
|-------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Síndrome de HELLP | 1                                  | 1*                                    |
| Hematoma hepático | 0                                  | 1                                     |
| No roto           |                                    |                                       |
| Edema pulmonar    | 0                                  | 1                                     |

\*Posparto

go, el límite de edad gestacional para manejo conservador puede variar en cada institución dependiendo de la disponibilidad y experiencia de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, así como sus recursos de vigilancia materno fetal.<sup>8</sup>

Odendaal en 1990 estudió 38 pacientes entre 28 y 34 semanas de

gestación con preeclampsia severa, 18 pacientes recibieron manejo conservador. El tiempo de prolongación del embarazo fue de 7.1 días, encontrando menor requerimiento de ventilación mecánica en los recién nacidos y menos complicaciones neonatales en comparación a los que no recibieron dicho manejo.<sup>3</sup>

**Tabla VI**

Resultado neonatal

|                                          | Manejo conservador<br>(n = 34) (%) |      |       | Manejo no conservador<br>(n = 22) (%) |      |       |
|------------------------------------------|------------------------------------|------|-------|---------------------------------------|------|-------|
| Cuidados intensivos                      | 8                                  | (23) | (13*) | 9                                     | (41) | (15*) |
| Cuidados intermedios                     | 26                                 | (77) | (22*) | 13                                    | (59) | (33*) |
| Sepsis                                   | 7                                  | (20) |       | 3                                     | (14) |       |
| Síndrome de dificultad respiratoria      | 6                                  | (18) |       | 5                                     | (23) |       |
| Restricción del crecimiento intrauterino | 4                                  | (12) |       | 3                                     | (14) |       |
| Hemorragia cerebral                      | 1                                  | (3)  |       | 0                                     |      |       |
| Enterocolitis                            | 0                                  |      |       | 3                                     | (14) |       |
| Muerte neonatal                          | 1                                  | (3)  |       | 3                                     | (14) |       |

(\*Promedio días estancia)

Sibai en 1994, informó 95 casos con preeclampsia severa entre 28 y 32 semanas de gestación, recibiendo 49 pacientes manejo conservador con una prolongación del embarazo de 15.4 días, encontrando menos complicaciones neonatales, mayor peso al nacer, menor ingreso a la UCIN, sin aumento en las complicaciones maternas, en comparación con las 46 pacientes que recibieron manejo agresivo.<sup>4</sup>

En el presente trabajo el tiempo promedio de prolongación del embarazo fue de 6.4 días. Sólo 34 pacientes (58%) fueron candidatas a manejo conservador, lo cual corresponde a lo descrito en la literatura en que dos terceras partes de las pacientes con preeclampsia severa cumplen criterios para manejo expectante.<sup>8</sup> En este grupo no hubo aumento en las complicaciones maternas y la

mortalidad perinatal fue de 3%, mientras que en las pacientes que no recibieron manejo conservador la mortalidad fue más alta de 21%, debido probablemente a mayor compromiso materno-fetal y severidad de la enfermedad que por la misma razón no permitió dar manejo conservador a estas 24 pacientes.

La ausencia de muertes fetales y de complicaciones maternas en el grupo de manejo conservador se debió a una vigilancia intensiva materno-fetal, lo que permitió precisar el momento oportuno de interrupción del embarazo, que en 47% fue materna y en 39% fetal.

## ■ CONCLUSIONES

El manejo conservador es factible en 60 a 70% de los casos, el cual mejora el resultado neonatal y no se asocia con muertes fetales ni complicaciones maternas.

Debe ser selectivo y efectuado en unidades de tercer nivel ya que requiere una vigilancia intensiva materno-fetal.

## ■ REFERENCIAS

1. Zeeman GG, Dekker GA. Hipertensión durante el embarazo. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*. 1992; 2: 328-39.
2. Roberts JM, Redman WG. Preeclampsia: More than pregnancy-induced Hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447-50.
3. Odendall HJ, Pattinson , et al. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia Between 28-34 weeks of gestation: A randomized controlled Trial. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1070-4.
4. Sibai BM, Brian NM, et al. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks of gestation. A randomized Controlled Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 818-22.
5. Railton A, Allen DG. Management and outcome of pregnancy complicated by severe preeclampsia of early onset. *S Afr Med J* 1987; 72: 608-10.
6. Szymonowicz W. Severe preeclampsia and infant of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1987; 62: 712-6.
7. Odendaal HJ, Pattinson C. Fetal and neonatal outcome in patients with severe preeclampsia before 34 weeks. *S Afr Med* 1987; 71: 555-8.
8. Schiff E, Sibai BM. Conservative management of severe preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 626-30.
9. National High Blood Pressure Education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689-712.
10. Sibai BM, Sherif A, et al. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 733-8.
11. Gabbe GL. *Obstetrics normal and pregnancies*, 3a. de New York, Churchill Livingstone, 1996: 935-96.
12. Schiff E, Friedman SA, et al. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclampsia pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1096-101.
13. Fenakel K, Fenakel, et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 331-7.

## La morbilidad perinatal secundaria a lupus eritematoso sistémico en una institución de tercer nivel

■ Dra. Leyla María Arroyo Cabrales\*, Dr. José Guzmán Bárcenas\*\*, Dra. Silvia Romero Maldonado\*.

### ■ RESUMEN

**Introducción:** Las enfermedades autoinmunes se presentan más frecuentemente en mujeres en edad de procreación, el prototipo de ellas es el lupus eritematoso sistémico (LES), que es una enfermedad multisistémica, crónica e inflamatoria.

**Objetivo:** Evaluar el comportamiento de la morbilidad perinatal en un grupo de pacientes gestantes, identificando las complicaciones maternas y neonatales secundarias a LES.

**Material y métodos:** En un estudio retrospectivo de seis años (1992–1997) se integraron 72 expedientes del binomio madre-hijo en donde se definieron como variables de estudio a las complicaciones materno neonatales secundarias a LES.

**Resultados:** En la población materna con diagnóstico de LES se encontró en edad ideal reproductiva 84.7%, y en edades extremas 15.3%. El control prenatal efectivo se realizó en 87.5% y 16.6% ameritó por lo menos un internamiento durante la gestación. Las complicaciones más frecuentes fueron infecciosas (37.5%), hematológicas (13.9%) y renales (5.5%). No hubo mortalidad materna. En la población neonatal se determinó eutrofia en 58.3% e

hipertrofia en 41.6% y en el mismo porcentaje se presentó prematuridad (41.6%). Las complicaciones más frecuentes fueron hematológicas (18.0%), respiratorias (12.5%), metabólicas (8.3%) y bloqueo cardíaco y lesiones cutáneas (1.4%). Se diagnosticó lupus neonatal en 8.3%, la sobrevida en este grupo de recién nacidos fue de 94.4%.

**Comentario:** La presencia de morbilidad materno-neonatal secundaria a LES se presentó en el binomio madre-hijo en un porcentaje <50%. Se determinaron las complicaciones infecciosas como las más frecuentes en las madres probablemente secundarias al tratamiento médico. De la población con lupus neonatal únicamente 2.8% presentó bloqueo cardíaco y lesiones cutáneas. El comportamiento materno y la repercusión neonatal no difieren en relación a otros autores. Sin embargo, es necesario investigar el comportamiento inmunológico y la predisposición genética, ya que existen diferencias en la distribución de antígenos de histocompatibilidad en cada población de estudio.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, morbilidad perinatal, hospital de tercer nivel.

(Cabrales LMA y col: La morbilidad perinatal secundaria a lupus eritematoso sistémico en una institución de tercer nivel. Ginec Obst Mex 2000; 68:55)

### ■ SUMMARY

**Introduction:** Autoimmune diseases occur more often in procreation age women, being systemic lupus erythematosus (SLE) a multisystemic, chronic inflammatory illness, the prototype of them.

**Objective:** Evaluate the behavior of perinatal morbidity in a group of pregnant patients, identifying maternal and secondary neonatal complications secondary to SLE.

**Material and methods:** Between January 1992 and December 1997, seventy two cases of maternal SLE were seen at the *Instituto Nacional de Perinatología* in Mexico City. Maternal and neonatal files were reviewed retrospectively in search of maternal and neonatal complications secondary to SLE.

**Results:** Maternal SLE diagnosis was confirmed in all cases: Ideal reproductive age was seen in 84.7% and extreme ages in 15.3% of the maternal population. Effective prenatal control was carried out in 87% of the pregnancies and 16.6% required at least one hospitalization during gestation. The most frequent complications

Subdirección de Neonatología. Instituto Nacional de Perinatología.

\* Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido.

\*\* Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios al Recién nacido.

Correspondencia: Montes Urales 800, Col. Lomas Virreyes, CP 11000. México, D.F.

were infectious (37.5%), haematologic (13.9%) and renal (5.5%). No mortality was seen in the maternal population. Normal weight for gestational age was seen in 58.3% of the neonates and low weight for gestational age in 41.6%; prematurity was seen in the same percentage (41.6%). The most frequent complications in the neonatal population were haematologic (18.0), respiratory (12.5%), metabolic (8.3%) and heart block and cutaneous lesions (1.4%). Neonatal lupus was diagnosed in 8.3%, and survival was of 94.4%.

**Discussion:** Maternal and neonatal morbidity secondary to SLE was seen in less than 50% of the cases. Infectious complications, the most frequent in the maternal population, is probably secondary to medical treatment. Of the patients with neonatal lupus only 2.8% had heart block and cutaneous lesions. Maternal outcome and neonatal repercussion of maternal SLE do not differ in relation to other authors results. However it is necessary to evaluate the immunologic behavior and genetic predisposition because each population has a different of HLA antigens.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, morbidity Perinatal Tertiary Care Hospital.

(Cabral LMA y cols. *Systemic lupus erythematosus and morbidity perinatal at Tertiary Care Hospital. Ginec Obst Méx* 2000; 68:55)

## ■ INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes son padecimientos que se presentan durante la etapa reproductiva de la mujer, siendo la más frecuente el lupus eritematoso sistémico (LES).<sup>1</sup>

Se informa de uno en 2000 casos en la población general, la prevalencia en el sexo femenino es de edad 15-65 años, siendo de uno en 700 en este grupo.<sup>2</sup> La incidencia de LES en madres gestantes reportadas por Cabral, *et al.*<sup>3</sup> en un periodo de cinco años fue de 2.9 por 1000.

El LES es un trastorno inmunológico caracterizado por una producción incrementada de anticuerpos, básicamente IgG, los cuales responden a antígenos endógenos dependientes de fosfolípidos, nucleoproteínas, antígenos celulares de superficie y ácidos nucleicos. Estos anticuerpos combinados con los antígenos endógenos forman complejos inmunes que se depositan en la membrana basal de los tejidos, principalmente renal, cutáneo y endotelio vascular. La respuesta inflamatoria secundaria a la presencia de los complejos inmunes desencadena la activación de complemento, producción de prostaglandinas, migración neutrofílica y anticuerpos dependientes de citotoxicidad, generando de acuerdo a su magnitud el cuadro clínico.<sup>4</sup>

Dentro de las manifestaciones clínicas, se reportan hasta en 50% las anomalías en piel, alopecia, artralgias, fatiga crónica, fiebre, anorexia y pérdida de peso.<sup>5</sup> Los anticuerpos identificados en el suero de estos pacientes son: antinúcleo, anti-ADNds, anti-Ro-SSA, anti-Ro-SSB y los antifosfolípidos.

Durante la gestación, se reconoce la posibilidad de exacerbación del proceso autoinmune, dependiendo de la actividad del LES en el último año y en el momento de la concepción si ésta se presenta, generalmente sucede a la mitad del embarazo.

La repercusión en el neonato se define como "Lupus Neonatal"

clásicamente descrito como erupción cutánea, trombocitopenia y bloqueo cardiaco completo congénito, los cuales se presentan como manifestación única o en combinación.<sup>6</sup>

Los datos clínicos han sido relacionados con la presencia de anticuerpos antiRo/SSA, antígenos La/SS-A y el antígeno de histocompatibilidad materna HLA DR3.<sup>6-8</sup> Sin embargo, sólo en 20% de los casos existe correlación inmunológica con el neonato. Miyagawa recientemente informó la posible asociación de genes clase IIMHC con antiRo/SSA materno y repercusión neonatal autoinmune en una población relativamente homogénea, en donde la distribución de haplotipo y alelos fueron analizados con PCR-RFLP.<sup>9</sup>

La piel fue el primer órgano descrito en el Lupus Neonatal, las lesiones cutáneas se caracterizan por placas anulares, eritemato-escamosas, con fondo necrótico de predominio en piel cabelluda.<sup>10</sup> Pueden presentarse desde el nacimiento hasta las 12 semanas de vida y se resuelven a seis meses de edad aproximadamente, cuando los autoanticuerpos SS-A disminuyen del suero del lactante.<sup>11</sup>

El bloqueo cardiaco completo es el hallazgo clínico más grave que se informa en el lupus neonatal, se reconoce también bloqueo atrioventricular 2:1 y se ha asociado a la presencia de anticuerpos anti-Ro(SS-A) y anti-La(SS-B).<sup>12,13</sup> No es frecuente la afección multisistémica que involucra hepatitis, trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, neumonitis y esplenomegalia.<sup>14</sup>

Siendo el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) un centro de referencia de las madres gestantes con LES se realizó un estudio retros-

pectivo, descriptivo, longitudinal y analítico en un periodo de seis años (1992–1997) con la intención de describir las complicaciones maternas y neonatales más frecuentes.

## ■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se integraron 72 expedientes del binomio madre-hijo con diagnóstico de LES materno confirmado en todos los casos de acuerdo a los criterios serológicos y clínicos publicados por la *American Rheumatic Association* (Tabla I),<sup>15</sup> incluyendo como variables maternas: edad, número de gestación, abortos, control prenatal, complicaciones secundarias al evento autoinmune durante el embarazo (hematológicas, infecciosas, renales, neurológicas, vasculares) y mortalidad.

Las variables neonatales estudiadas fueron: edad gestacional, troficidad, complicaciones secundarias al evento autoinmune (hematológicas, respiratorias, metabólicas, alteraciones en el sistema de conducción, lesiones cutáneas y mortalidad).

Con la finalidad de describir los hallazgos se realizaron medidas de

tendencia central en las variables continuas y frecuencias en las variables discontinuas.

## ■ RESULTADOS

La edad materna promedio fue de  $28 \pm 14.1$  años (18–38). De las pacientes, 84.72% ( $n = 61$ ) se encontraron en la edad óptima reproductiva y 15.27% en edad de riesgo ( $< 19$  y  $> 35$ ) ( $n = 11$ ).

Las pacientes tenían como antecedente un total de 147 embarazos y de éstos, 34.7% ( $n = 25$ ) había terminado en aborto espontáneo. Con control prenatal cursó 87.5% ( $n = 63$ ), 16.6% ( $n = 12$ ) requirió de hospitalización por causas obstétricas y por complicaciones secundarias a la enfermedad de base 5.5% ( $n = 4$ ).

El tiempo de evolución del proceso autoinmune en las pacientes, fue menor a un año al momento de la gestación en 18.0% ( $n = 13$ ), 65.3% ( $n = 47$ ) correspondió a las pacientes con cuatro años en promedio de evolución (2–10 años), y con más de 10 años al inicio del presente embarazo 16.6% ( $n = 12$ ), dos de ellas con más de 20 años.

Durante el embarazo se reactivó el LES en 2.8% de los casos ( $n = 2$ ) y en un porcentaje similar (2.8%) se exacerbó.

Recibieron tratamiento con prednisona únicamente 56.9% ( $n = 41$ ), con prednisona y ácido acetilsalicílico fue 13.9% ( $n = 10$ ) y 29, 16% ( $n = 21$ ) únicamente requirió vigilancia obstétrica hasta el final de la gestación.

La mayor morbilidad correspondió a las complicaciones infecciosas; con 37.5% ( $n = 27$ ); urosepsis y cervicovaginitis. En segundo término las hematológicas, con 13.9% ( $n = 10$ ); anemia, leucopenia y trombocitopenia; las alteraciones renales ocuparon al tercer lugar con 5.5% ( $n = 4$ ) con nefropatía lúpica; al igual que la toxemia agregada a la gestación. De la población materna 50% ( $n = 36$ ) no presentaron complicaciones. No se informaron muertes maternas (Tabla II).

En la población neonatal, la edad gestacional promedio fue de  $33.3 \pm 12.5$  semanas (24.5–42.2), el promedio del peso se encontró en  $2353 \pm 2295$  g (730–3 975). Se determinó eutrofia en 58.3% ( $n = 42$ ), hipertrofia en 41.6% ( $n = 30$ ), de término 58.3% ( $n = 42$ ) y prematuridad en 41.6% ( $n = 30$ ).

Las complicaciones más frecuentes fueron las hematológicas con 18.0% ( $n = 13$ ) y metabólicas 8.3% ( $n = 6$ ). Se diagnosticaron con lupus neonatal 8.3% ( $n = 6$ ) por la presencia de bloqueo cardíaco completo 1.4% ( $n = 1$ ), de lesiones dérmicas lúpicas 1.4% ( $n = 1$ ) y con alteraciones en la troficidad y trastornos hematológicos 5.5% ( $n = 4$ ). (Tabla III). La morbilidad asociada se presentó en 12.5% de los neonatos con síndrome de dificultad respiratoria. De los recién nacidos 77.8% ( $n = 56$ ) no presentaron complicaciones atribuibles a la

## Tabla I

Criterios revisados en 1982 para la clasificación de lupus eritematoso sistémico (LES)\*

Exantema malar  
Exantema discoide  
Fotosensibilidad  
Úlceras bucales  
Artritis  
Serositis (pleuritis o pericarditis)  
Nefropatía (proteinuria  $> 0.5$  g/día o cilindros celulares)  
Trastorno neurológico (psicosis o convulsiones)  
Trastorno hematológico (anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia o linfopenia)  
Trastorno inmunológico (anticuerpos anti-ADN, anti-Sm, Células LE positivas o prueba serológica de sífilis positiva falsa)  
Anticuerpos antinucleares

\*American Rheumatic Association.<sup>14</sup> Deben identificarse cuatro o más de los 11 criterios en forma seriada o simultánea, para que se considere que una paciente tiene LES

**Tabla II**

Complicaciones maternas

| Complicación                | Número de<br>pacientes (N = 72*) | %    |
|-----------------------------|----------------------------------|------|
| Hematológicas               |                                  |      |
| Anemia                      | 5                                | 6.9  |
| Leucopenia                  | 1                                | 1.4  |
| Trombocitopenia             | 4                                | 5.5  |
| Infecciosas                 |                                  |      |
| Infección de vías urinarias | 15                               | 20.8 |
| Cervicovaginitis            | 12                               | 16.6 |
| Renales                     |                                  |      |
| Nefropatía lúpica           | 4                                | 5.5  |
| Neurológicas                |                                  |      |
| Neuritis del plexo braquial | 1                                | 1.4  |
| Epilepsia                   | 1                                | 1.4  |
| Monoparesia braquial        | 1                                | 1.4  |
| Vasculares                  |                                  |      |
| Necrosis avascular          | 1                                | 1.4  |
| Tromboflebitis              | 2                                | 2.8  |
| Tromboembolia               | 1                                | 1.4  |
| Preeclampsia                | 4                                | 5.5  |

\*Las pacientes pueden presentar más de una complicación

**Tabla III**

Complicaciones neonatales

| Complicación                    | Número de<br>pacientes (N = 72*) | %   |
|---------------------------------|----------------------------------|-----|
| Hematológicas                   |                                  |     |
| Trombocitopenia                 | 6                                | 8.3 |
| Policitemia                     | 4                                | 5.5 |
| Hiperbilirrubinemia             | 3                                | 4.2 |
| Respiratorias                   |                                  |     |
| Síndrome de adaptación pulmonar | 6                                | 8.3 |
| Taquipnea transitoria del RN    | 1                                | 1.4 |
| Enfermedad de membrana hialina  | 1                                | 1.4 |
| Hemorragia pulmonar             | 1                                | 1.4 |
| Metabólicas                     |                                  |     |
| Hiponatremia                    | 2                                | 2.8 |
| Hipoglucemia                    | 1                                | 1.4 |
| Hipocalcemia                    | 1                                | 1.4 |
| Hiperglucemia                   | 2                                | 2.8 |
| Cardíacas                       |                                  |     |
| Bloqueo cardíaco                | 1                                | 1.4 |
| Cutáneas                        |                                  |     |
| Lesiones lúpicas                | 1                                | 1.4 |

\*Los pacientes pueden presentar más de una complicación

enfermedad autoinmune. La mortalidad fue de 5.5% ( $n = 4$ ). Las causas de mortalidad se concluyó que fueron secundarias a prematuridad extrema. Los días de estancia promedio fueron 20 días.<sup>1-39</sup>

#### ■ COMENTARIO

El lupus eritematoso sistémico como parte de la problemática de salud en nuestro hospital se encuentra dentro de las primeras 20 causas de ingreso a hospitalización

y por su repercusión materno-fetal se informa como la sexta causa de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos.<sup>16</sup>

Un alto porcentaje de las pacientes se encontró en edad fértil, no observándose reactivación o exacerbación del cuadro, como lo informado por Lockshin<sup>17</sup> hasta en 13% y contrario a lo que menciona Urowitz quien demostró una tasa de 70% de exacerbación en 61 embarazos.<sup>18</sup> La asociación con toxemia (5.5%) es menor de lo que informa Lockshin de 20-30%.<sup>17</sup> El porcentaje de abortos espontáneos es similar al informado por Silver<sup>19</sup> el cual muestra el impacto de los procesos autoinmunes en la capacidad reproductiva en este grupo de pacientes.

Es posible que la morbilidad infecciosa materna informada en este trabajo no se derive del impacto inmunológico directamente, sino del tratamiento esteroideo.

Otro de los factores de riesgo que se informan es la nefropatía lúpica que se presentó en 5.5%, Burkett, *et al.*<sup>20</sup> informan daño renal transitorio en 30.2% e insuficiencia renal permanente en 7.1%, contrario a lo que se considera que durante el embarazo el LES influye negativamente sobre la función renal.

De los recién nacidos 41.6% presentó retardo en el crecimiento intrauterino, el cual es frecuente y se ha señalado hasta en 12 a 32%.<sup>19</sup>

Sólo 2.8% ( $n = 2$ ) presentó bloqueo cardíaco completo sin repercusión hemodinámica y lesiones cutáneas. El comportamiento clínico de nuestra población difiere a lo informado por Lee LA<sup>8</sup> y McCune,<sup>21</sup> en donde 50% presenta lesiones cutáneas, bloqueo cardíaco congénito o ambos y 10% presentó ambas.

Informes recientes muestran al igual que en nuestro trabajo, pre-

sencia de lupus neonatal en los hijos de madres con este proceso autoinmune (Tabla IV).<sup>22-24</sup> Comparativamente con lo referido por diversos autores el comportamiento reproductivo se encuentra limitado inicialmente por la presencia hasta de 38% de pérdidas fetales tempranas y posteriormente la frecuencia de prematuridad que oscila en los diferentes estudios con un rango de 25-53% lo cual influye directamente en la evolución neonatal en este grupo de pacientes. El retardo del crecimiento intrauterino es el indicador que con mayor frecuencia se observó y que se deriva de la evolución propia del proceso autoinmune materno.

Miyagawa<sup>9</sup> describe la presencia de genes con antígenos de histocompatibilidad materna clase II (MHC clase II) que probablemente se correlacionan con la

**Tabla IV**

Comportamiento perinatal del lupus eritematoso sistémico

| Autor                  | Tempo-<br>ralidad | n      | RN<br>vivos | Prema-<br>turos | Abortos | RCIU  | Lupus<br>neonatal | Morta-<br>lidad* |
|------------------------|-------------------|--------|-------------|-----------------|---------|-------|-------------------|------------------|
| Kleinman <sup>22</sup> | 1988-95           | 21/56  | 46%         | 53%             | 36%     | —     | 18.6%             | —                |
|                        |                   | 5**    | 85%         | 53%             | 10%     | —     | 3.3%              | 3.3%             |
| Rahman <sup>23</sup>   | 1970-95           | 73/141 | 60.1%       | 24.4%           | 37.8%   | 7.9%  | 3.5%              | 2.3%             |
| Carmona <sup>24</sup>  | 1985-95           | 46/60  | 88.3%       | 20.8%           | 11.7%   | 5%    | —                 | 9.4%             |
| Arroyo                 | 1992-97           | 72/147 | 72**        | 41.6%           | 34.7%   | 41.6% | 8.3%              | 5.5%             |

\* Mortalidad neonatal

\*\* Recién nacidos hijos de madres con diagnóstico de Lupus posterior al embarazo

\*\*\* Únicamente se estudiaron recién nacidos vivos

afectación específica del lupus en la población neonatal.

Sin duda alguna, los procesos autoinmunes maternos con impacto en la etapa neonatal son diferentes en las diversas poblaciones, ya que dependen del estado de la enfermedad en la etapa reproductiva, del tratamiento su-

ministrado y del seguimiento perinatal continuo de las pacientes portadoras de LES. Es necesario investigar el comportamiento inmunológico y la predisposición genética, ya que existen diferencias en la distribución de antígenos de histocompatibilidad en cada población de estudio.

## ■ REFERENCIAS

- Silver RM, Branch W. *Enfermedades autoinmunitarias durante el embarazo*. Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípidos. Clin Per 1997; 2: 303-33.
- Kotzin BL. *Systemic lupus erythematosus*. Cell 1996; 85: 303-6.
- Cabral-Castañeda CF, Hernández-Campos AG, Carballar-López G, et al. Lupus eritematoso sistémico y embarazo (análisis de 84 casos). Ginec Obst Mex 1996; 64: 363-7.
- Varner MW. *Autoimmune Disorders and Pregnancy*. Semin Perinatol 1991; 15: 238-50.
- McGee CD, Makowski EL. *Systemic lupus erythematosus in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1970; 107: 1008-12.
- Lee LA, Bias WB, Arnett FC, et al. *Immunogenetics of the neonatal lupus syndrome*. Ann Intern Med 1983; 99: 592-6.
- McHugh NJ, Reilly PA, McHugh LA. *Pregnancy outcome and antibodies in connective tissue disease*. J Rheumatol 1989; 16: 42-6.
- Lee LA. *Neonatal lupus erythematosus*. J Invest Dermatol 1993; 100: 9-13.
- Miyagawa S, Shinohara K, Kidoguchi K, et al. *Neonatal lupus erythematosus: HLA-DR and -DQ distributions are diferente among the groups of anti-Ro/SSA-positive mothers with different neonatal outcomes*. J Invest Dermatol 1997; 108: 881-5.
- Olson NY, Lindsley CB. *Neonatal Lupus Syndrome*. AJDC 1987; 141: 908-10.
- Lee LA, Reed BR, Harmon C, et al. *Autoantibodies to SS-A/Ro in congenital heart block*. Arthritis Rheum 1983; 26: 24.
- McCredie M, Celermajer J, Sholler G, et al. *A case-control study of congenital heart block association with maternal antibodies to Ro(SS-A) and La(SS-B)*. British J Rheum 1990; 29: 10-4.
- Taylor PV, Scott JS, Gerlis LM, et al. *Maternal antibodies against fetal cardiac antigens in congenital complete heart block*. N Engl J Med 1986; 315: 667-72.
- Neonatal Lupus Syndrome*. The Lancet 1987; August 29; 489-90.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-7.
- Anuario Estadístico del Instituto de Perinatología 1997.
- Lockshin MD. *Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen*. Arthritis Rheum 1989; 32: 665-70.
- Urowitz MB, Gladman DD, Farewell V, et al. *Lupus and pregnancy studies*. Arthritis Rheum 1993; 36: 1392-7.
- Silver RM y Branch DW. *Enfermedades autoinmunitarias durante el embarazo*. Lupus eritematoso y síndrome antifosfolípidos. Clínicas de Perinatología 1997; 2: 303-33.
- Burkett G. *Lupus nephropathy and pregnancy*. Clin Obstet Gynecol 1985; 28: 310-23.
- McCune AB, Weston WL, Lee LA. *Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus*. Ann Intern Med 1987; 106: 518-23.
- Kleinman D, Katz VL, Kuller JA. *Perinatal outcomes in women with systemic lupus erythematosus*. J Perinatol 1998; 18: 178-82.
- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. *Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol 1998; 25: 1526-30.
- Carmona F, Font J, Cervera R, et al. *Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 83: 137-42.

## Estimulación eléctrica transcutánea (EET) para reducir el dolor después de la cesárea

■ M. en C.M. Carlos Navarro Nuñez\*, Ph. D. Mauro Francisco Pacheco Carrasco\*\*.

### ■ RESUMEN

El propósito de este estudio fue evaluar en forma clínica, la eficacia de la estimulación eléctrica transcutánea ( $n = 25$ ), comparativamente con la ejercida por la administración de 1 g de dipirona iv ( $n = 25$ ), para reducir el dolor durante el periodo inmediato (4 horas) después de cesárea. Realizamos un ensayo clínico, estudiando las variables: intensidad del dolor, duración del dolor, y consumo adicional de fármacos. Nuestro estudio apoya investigaciones previas, en donde la estimulación eléctrica transcutánea disminuyó hasta en 50% el requerimiento total de analgésicos. En las 25 pacientes, la estimulación eléctrica transcutánea mostró ser eficaz para reducir la intensidad y duración del dolor de origen cutáneo, así como el dolor relacionado con los movimientos voluntarios. Este efecto probablemente se debe al bloqueo de fibras periféricas tipo A (dolor somático). Sin embargo, en 13 de ellas, el tratamiento referido fue insuficiente para bloquear las fibras tipo C y reducir así el dolor de origen visceral. Lo anterior podría estar en relación con la

frecuencia de estímulo y con el sitio de colocación de los electrodos empleados por nosotros.

Nuestros resultados son indicativos de que la estimulación eléctrica transcutánea constituye un tratamiento alternativo para reducir el dolor durante el periodo inmediato después de cesárea y disminuir los requerimientos de analgésicos habituales; contribuir para que las madres permanezcan alertas y cooperadoras para interactuar tempranamente con el lactante; y reducir los posibles efectos secundarios indeseables que dichos fármacos pueden ejercer sobre el binomio. Sin embargo, son necesarios nuevos ensayos con estimulación eléctrica transcutánea variando la colocación de los electrodos y empleando diferente frecuencia de estímulo para evaluar el tratamiento del dolor de origen visceral.

**Palabras clave:** Dolor poscesárea, Dipirona, Estimulación Eléctrica Transcutánea, Analgesia.

(Navarro CN y col: *Estimulación eléctrica transcutánea (EET) para reducir el dolor después de la cesárea. Ginec Obst Mex 2000; 68:60*)

### ■ SUMMARY

The main goal of this work was to evaluate the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation ( $n = 25$ ), comparatively with the effects induced by the intravenous administration of 1 g of Dipirone ( $n = 25$ ), to reduce postoperative pain during the immediate period (4 hours) following cesarean section. We undertook a clinical study in order to analyze the following variables: pain intensity, duration of pain, and additional consumption of analgesic drugs. Our data showed that both treatments resulted insufficient in order to eliminate completely postoperative pain, requiring the administration of additional analgesic drugs. This study supports previous findings reporting that transcutaneous electrical nerve stimulation induces a decrement of 50% on the total amount of analgesic drugs employed.

Transcutaneous electrical nerve stimulation showed to effectively reduce the intensity and duration of pain of cutaneous origin, as well as to reduce pain associated with voluntary movements, in all patients. Perhaps due to the blocking of A peripheral fibers (somatic pain). However, in 13 patients, this

Hospital General de Zona y Medicina Familiar Número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Colima, Colima.

\* Miembro del Comité Editorial Nacional de la Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Servicio de Anestesiología. Colima, Colima, México.

\*\* Profesor e Investigador Titular «C». Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Colima. Colima, Col. México.

Correspondencia:

Carlos Navarro Nuñez

Gutiérrez Nájera 528. Lomas de Circunvalación, Colima. 28010. Colima.

Teléfono. (331)-498-44 Fax. (331) 375-65

treatment was insufficient to block visceral pain conducted by type C peripheral fibers. These actions may be related to the position of the stimulus electrodes, as well as to the frequency of stimulation used in our study.

Taken together, our results are indicative that transcutaneous electrical nerve stimulation constitutes an alternative treatment in order to reduce postoperative pain during the immediate period following cesarean birth; reduces the requirements of analgesic drugs; helps on keeping alert the mothers and therefore able to attend the newborn; and avoids secondary effects of analgesic drugs over mother-newborn relationship. Nevertheless, it is necessary to further explore transcutaneous electrical nerve stimulation, changing the position of the stimulus electrodes, and the frequency of stimulation, in order to evaluate its effects on visceral pain.

**Key words:** Postcesarean pain, Dipyron, Transcutaneous Electrical Nerve stimulation, Analgesia.

(Navarro CN y col: *Transcutaneous electrical to reduce pain after cesarean birth*. Ginec Obst Mex 2000; 68:60)

## ■ INTRODUCCIÓN

**D**urante el período inmediato después de cesárea, el dolor es el síntoma principal, tiene prevalencia de 100%, y constituye la molestia más importante en las salas de recuperación.<sup>1</sup> El tratamiento habitual para reducirlo es una dosis estándar de dipirona, aplicada por solicitud de la paciente cuando su tolerancia al mismo ha sido rebasada.

De estas pacientes 50 a 60% refieren insatisfacción, manifes-

tando imposibilidad para toser, para realizar movimientos voluntarios, dolor en el sitio de la incisión quirúrgica, dolor en el sitio de la aplicación de medicamentos, dolor por la contracción uterina, y dolor por distensión abdominal.<sup>2</sup>

El alivio parcial del dolor, provoca un estado de intranquilidad e inquietud, así como la alteración de los signos vitales; lo que conduce al empleo de otros medicamentos tales como: anestésicos locales, sedantes, fenotiacinas, butirofenonas, y analgésicos narcóticos, siendo esta terapéutica costosa.<sup>1,3,4</sup> El empleo de estos fármacos eleva el riesgo de las pacientes debido a los efectos secundarios indeseables de los fármacos, entre los que podemos mencionar: sedación excesiva, disminución de la presión arterial sistémica, disminución o elevación de la frecuencia cardíaca, depresión respiratoria, acidosis respiratoria, náusea, vómito, prurito, flebitis, reacciones alérgicas, herpes simple labial, así como un deterioro del estado psicológico.<sup>1,3,5</sup> Todo esto dificulta la colaboración de la madre en programas prioritarios institucionales como lo es el de lactancia materna. Originándose también en la sala de recuperación problemas de tipo legal, cuando las complicaciones mencionadas dejan secuelas permanentes, o bien provocan la muerte de la paciente.

La literatura respecto a la utilización de EET después de cesárea, ha dado importantes resultados clínicos.<sup>2,5,6,10</sup> Los beneficios más importantes, resultan de una reducción de hasta 50%<sup>5,10</sup> en la necesidad de fármacos narcóticos. Dicho resultado permite una recuperación posquirúrgica sin compromiso de las funciones hemodinámica y respiratoria. Además, al no haber efectos narcóticos colate-

rales sobre la madre y el bebé; la primera está alerta, participa en los cuidados del recién nacido y tiene capacidad para alimentarlo durante el período temprano postoperatorio.<sup>2,5,6,10</sup>

En nuestro país, no existen registros de investigaciones formales sistemáticas sobre la aplicación clínica de la EET.

El objetivo de este trabajo fue evaluar clínicamente, en forma comparativa, los efectos de la dipirona, y la estimulación transcutánea sobre las variables: intensidad del dolor, duración del dolor, y consumo de fármacos, durante el período postoperatorio (cuatro horas) después de cesárea.

## ■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron en forma clínica comparativa, los efectos de la dipirona y la EET, durante el período inmediato (cuatro horas) poscesárea, sobre las variables del dolor, duración del dolor, y consumo adicional de fármacos. Se realizó un ensayo clínico que incluyó a 50 mujeres sanas con peso promedio de 67 kg (Grupo I,  $n = 25$ ; Grupo II,  $n = 25$ ), que habían recibido anestesia idéntica.

La integración de los grupos fue aleatoria.

El tratamiento inició durante los primeros cinco minutos después de la intervención quirúrgica. Las pacientes del Grupo I recibieron 1 g de dipirona por vía endovenosa. Las pacientes del Grupo II recibieron estimulación eléctrica transcutánea, mediante electrodos colocados sobre la piel, a cinco centímetros de la incisión quirúrgica, en ambos lados; el estímulo fue continuo con frecuencia de 100 pulsos por seg, duración de 100  $\mu$ seg y amplitud de 30 miliamperios. El estimulador utilizado fue 3 M,

modelo Tenzcare 6880 Dual Channel.

En ambos grupos, la intensidad del dolor fue evaluada mediante un método de registro de modalidad cruzada; en donde la paciente presionó con la mano un balón conectado a una resistencia graduada en una escala de milímetros de mercurio, la cual tenía una presión basal de 10 mm; de tal manera que la cantidad de dolor experimentado por la paciente fue directamente proporcional a la presión ejercida por su mano sobre el balón descrito. El resto de los parámetros estudiados fueron evaluados conjuntamente en los periodos siguientes:

Antes de iniciado el tratamiento

Cada cinco minutos durante la primera media hora

Cada quince minutos durante la hora siguiente

Cada treinta minutos hasta la cuarta hora

Los datos de las variables evaluadas, fueron agrupados para cada uno de los tiempos analizados, obteniéndose la media y la desviación estándar.

Los valores obtenidos para cada uno de los parámetros estudiados, fueron sometidos a una prueba T de Student considerando significativa una  $p < 0.05$ , un nivel a de 95%, nivel b de 10%, y una diferencia esperada entre los dos grupos de 27%.

## COMENTARIO

En el presente ensayo clínico, se sometió a prueba la hipótesis de una posible acción analgésica producida por medio de EET aplicada después de la operación cesárea, formulada con base en experimentos realizados previamente, en donde EET redujo signi-

**Tabla I**

Eficacia de la dipirona, y la estimulación eléctrica transcutánea, para reducir el dolor, y el consumo de fármacos

| Grupo            | Variables dependientes   |                              |                             | Variables de control                |                                  |                                 |                               |
|------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|                  | Intensidad de dolor mmHg | Duración de dolor mmHg       | Consumo extra de analgésico | Presión arterial sistólica mmHg     | Presión arterial diastólica mmHg | Frecuencia cardíaca Latidos/min | Frecuencia respirat. Resp/min |
| (I)              | 11 ± 5*                  | 144 ± 78                     | Dipirona 15 g               | 112 ± 8<br>NALB. 20 mg              | 71 ± 7                           | 80 ± 8                          | 19 ± 2                        |
| (II)             | 11 ± 6                   | 165 ± 77                     | Dipirona 15 g               | 114 ± 5<br>MID. 6 mg<br>NALB. 10 mg | 72 ± 3                           | 77 ± 4                          | 19 ± 2                        |
| Prueba Sig. Est. | $p = 0.2$                | $p = 0.3$<br>$\alpha = 0.94$ |                             | $p = 0.2$<br>$\alpha = 1.25$        | $p = 0.9$                        | $p = 0.2$                       | $p = 0.2$                     |

\* = Media ± D.E.

**Tabla II**

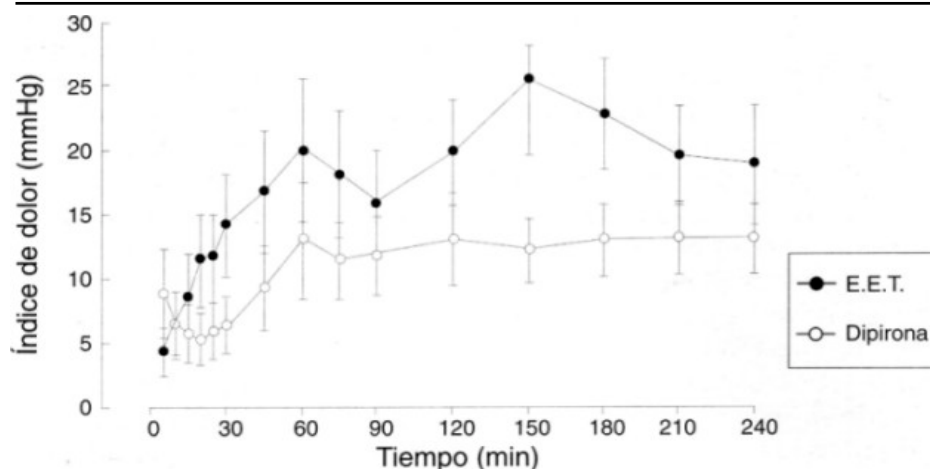
Consumo total de fármacos en el periodo postoperatorio (cuatro horas) después de cesárea

| Grupo                            | Dipirona           | Nalbufina | Midazolam |
|----------------------------------|--------------------|-----------|-----------|
| I                                | 40 g<br>1.6 ± 0.6* | 20 mg     | 6 mg      |
| II                               | 15 g<br>0.6 ± 0.6  | 10 mg     | 0 mg      |
| Prueba estadística (Mann-Witney) | $p = 0.0001$       | No        | No        |

\* Media aritmética ± D.E.

**Figura 1**

Curso temporal del índice de dolor



Los datos representan la media aritmética ± la D.E.

Grupo tratado con EET (n = 25)

Grupo tratado con Dipirona (n = 25)

ficativamente la intensidad del dolor,<sup>11</sup> redujo la incidencia de atelectasias e íleo, acortó los días de estancia hospitalaria en las salas de terapia intensiva, disminuyó los efectos negativos de los medicamentos sobre la madre y el recién nacido, y sobre las funciones hemodinámica, respiratoria, redujo el consumo de fármacos analgésicos convencionales y además favoreció la aceleración de los procesos de rehabilitación.<sup>2,5,6,10</sup> Nuestros resultados indican que durante el periodo inmediato después de cesárea el tratamiento para reducir el dolor utilizando EET o dipirone es insuficiente, y es necesaria la aplicación de analgésicos adicionales. Ahora bien, si tomamos en cuenta el total de analgésicos empleados durante el periodo mencionado, nuestro estudio apoya experimentos previos<sup>2,5,6,10</sup> en donde la EET reduce el uso de estos fármacos hasta en 50%. En con-

traste con los resultados obtenidos por Lantsev y Smirnov,<sup>6</sup> el tratamiento con EET mostró ser eficaz para reducir la intensidad y duración del dolor de origen cutáneo, así mismo, el dolor relacionado con los movimientos voluntarios, este efecto probablemente se debe a la estimulación de fibras periféricas tipo A (dolor somático). Sin embargo, el tratamiento referido fue insuficiente para estimular las fibras tipo C y reducir así el dolor de origen profundo. Lo anterior podría estar en relación con la frecuencia del estímulo y con el sitio de colocación de los electrodos empleados por nosotros. Tomando en conjunto nuestros resultados y los datos señalados anteriormente, estos son indicativos de que la EET constituye un tratamiento alternativo para reducir el dolor durante el periodo inmediato después de cesárea y aunque no es eficaz al

100% para aliviar el dolor profundo, por el hecho de disminuir entre 50 a 63% los requerimientos de analgésicos habituales, contribuir para que las madres permanezcan alertas y cooperadoras para interactuar tempranamente con el recién nacido y reducir los posibles efectos secundarios indeseables que dichos fármacos puedan ejercer sobre el binomio, la aplicación de EET representa un tratamiento para el alivio del dolor con ventajas prácticas. Se requieren nuevos estudios con EET variando la colocación de los electrodos y empleando diferente frecuencia de estímulo para evaluar el tratamiento del dolor de origen visceral.

Agradecemos a la Doctora Rebeca O Millán Guerrero la asesoría metodológica en este proyecto.

## REFERENCIAS

1. Sullivan JB. *Prevención y alivio del dolor después de cesárea*. CI Anest de Norteamérica, 1a. ed., Méx., D.F., Nueva Editorial Interamericana McGraw-Hill, 1990; Vol. 1: 155-69.
2. Smith CM. *The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on postcesarean pain*. Pain 1986; 27(2): 181-93.
3. Samuels JD. *Valoración preanestésica del paciente con dolor*. Clin Anest de Norteamérica, 1a. ed., Méx., D.F., Nueva Editorial Interamericana McGraw-Hill, 1991; Vol. 4: 795-817.
4. Harris AP. *Sala de recuperación obstétrica*. CI Anest de Norteamérica, 1a. ed., Méx., D.F., Nueva Editorial Interamericana McGraw-Hill, 1990; Vol. 2: 297-306.
5. Holilinger JL. *Transcutaneous electrical nerve stimulation after cesarean birth*. Phys Ther 1986; 66(1): 36-8.
6. Lantsev EA. *The use of transcutaneous electric neurostimulation for postoperative analgesia in parturients undergoing cesarean section*. Anesteziol Reanimatol 1990; (6): 66-9.
7. Reynolds RA. *Transcutaneous electrical nerve stimulation for reducing narcotic use after cesarean section*. Jour Reprod Med 1987; 32(11): 843-6.
8. Dudel J. *General sensory physiology, somatovisceral sensibility in Fundamentals of sensory physiology, Germany*. RF Schmidt, 1981; 1-30, 81-125.
9. Jessel TM, Kelly DD. *Pain and analgesia*. En: Principles of neural sciences, 3rd. ed., Elsevier, NY, Kandel, ER, Schwartz JH and Jessell, TM. Eds. 1991; pp. 385-99.
10. Balich Eia. *Treatment of posoperative pain syndrome in parturients after cesarean section*. Akush Ginekol Mosk 1986; (9): 58-9.
11. Hymes AC, Raab DE, Yonehiro EC, et al. *Electrical surface stimulation for control of acute posoperative pain and prevention of ileus*. Surg Forum 24; 447, 1973.

## Efecto clínico y metabólico de los anticonceptivos orales

■ Dra. Leticia Vázquez Hernández \*, M. en C. Judith Téllez Martínez \*\*, Dr. Juan José Hicks Gómez \*\*\*.

### ■ RESUMEN

Los anticonceptivos orales (AO) generalmente empleados consisten en la combinación de un estrógeno y un progestágeno, su mecanismo de acción a dosis altas es el de prevenir la ovulación mediante la inhibición de la secreción de la hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) y a microdosis afecta las condiciones endometriales y tubáricas que favorecen la capacitación, reacción acrosomal y tal vez la implantación.

En los estudios publicados desde 1960 hasta la actualidad se ha establecido que el uso de AO, tiene efectos adversos tales como: aumento en la concentración de HDL, incremento de apolipoproteína B-100, resistencia a la insulina, aumento de SHBG (globulina sérica transformadora de hormonas), aterogénesis, alteración de los factores de coagulación así como aumento en el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa entre otras. Para la elaboración de este trabajo se hizo una recopilación de la literatura localizada por MEDLINE de artículos publicados de 1985 a 1998, con la finalidad de conocer los efectos secundarios de los AO investigados por diferentes autores

**Palabras clave:** Anticonceptivos orales, efecto clínico y metabólico, esteroides.

(Vázquez HL y col: *Efecto clínico y metabólico de los anticonceptivos orales*. Ginec Obst Mex 2000; 68:64)

### ■ SUMMARY

The oral contraception most employed, consists in a combination of estrogen and progestin, the main action in the prevention of ovulation through the inhibition of the secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH). The progestin in combination with estrogen produces an endometrium not receptive to the oocyte implantation and changes tubal, this affects capacitation and acrosomal reaction.

Since 1960s up to date the reports made had been established that the OC had been developed adverse effects such as increase concentration of HDL, increase of apolipoprotein B-100, insulin resistance, increase in SHBG, atherogenics, alteration in the coagulation factors and increase in the risk of venous thromboembolic disease.

This work was elaborated with literature search on MEDLINE between 1985 to 1998, with the purpose to search the collateral effects of Oral Contraceptives evaluated by other authors.

**Key words:** Oral contraception, effects clinical and metabolic, esteroides.

(Vázquez HL y col: *Oral contraception: clinic and metabolic effects*. Ginec Obst Mex 2000; 68:64)

### ■ INTRODUCCIÓN

#### *Esteroides anticonceptivos orales*

La introducción de los esteroides utilizados como anticonceptivos orales (AO), se remonta a más de cuatro décadas, acontecimiento que viene a revolucionar los métodos utilizados en esa época. Los primeros anticonceptivos orales consistieron en una combinación de estrógenos y progestágenos, que producían anovulación, posteriormente al disminuir la dosis, se logró en México el obtener un efecto anticonceptivo sin afectar la ovulación (progestinas a microdosis) introduciéndose así el concepto de minipíldora.

Las hormonas sexuales que se emplean en anticoncepción tienen una estructura básica común, el cicloentanoperhidrofenantreno, el cual da origen a tres núcleos esteroides básicos: estrano, androstano y pregnano (Pettersson, 1995).

La actividad primaria de los AO es reducir la liberación de las gonadotrofinas hipofisiarias dando como resultado: Maduración folicular reducida, producción insuficiente de  $E_2$ , a su vez el componente progestágeno previene la producción de la hormona luteinizante (LH) la cual es necesaria para la ovulación. En suma, los AO

Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" IMSS. Dirección de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México.

\* Médico Cirujano, Residente de Maestría en Biología de la Reproducción.

\*\* M en C, Investigador Asociado.

\*\*\* Investigador Titular C, Hospital Juárez de México.

dan trastornos en el ciclo menstrual normal, producen cambios en el moco cervical el cual se vuelve denso y dificulta el transporte del espermatozoide; se crean condiciones desfavorables en el endometrio el cual no es receptivo para la implantación del óvulo (Collins, 1994; Korver, 1995). En AO a microdosis no se afecta la ovulación, pero se interfiere con la capacitación inducida por endometrio y secreciones tubáricas, así como con la fecundación y eventualmente con la implantación en casos de fertilización.

## METODOLOGÍA

Se analizaron veinte referencias bibliográficas comprendidas entre los años de 1985 a 1998.

Utilizando la información más relevante sin considerar posibles productos comerciales, ya que solo incluimos información de los anticonceptivos más utilizados en la actualidad sin importar los pocos o muchos efectos colaterales, o toxicidad así como su eficacia.

## PROGESTÁGENOS

Las progestinas utilizadas como anticonceptivos derivan de compuestos tales como: 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, 19-norprogesterona y 19-nortestosterona.

La progesterona se absorbe poco y es metabolizada rápidamente en hígado, mientras que las progestinas relacionadas estructuralmente con la 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona y 19-nortestosterona han probado su eficacia en la anticoncepción oral. La formación de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona a partir de progesterona, es el punto de partida de diversas progestinas, la manipulación de moléculas de ésta produce progestinas orales y parenterales como el acetato de medroxiprogesterona, acetato de

megestrol, acetato de clormadinona y acetato de ciproterona (Petterson, 1995).

La medrogestrona es un derivado de la 19-norprogesterona, mientras que de 19-nortestosterona, derivan la noretindrona, noretinodrel, acetato de etinodiol y levogestrel (Tabla I). Las progestinas que se activan por vía oral se derivan del levogestrel, se incluyen entre estos al desogestrel, norgestimato y gestodeno; cuya estructura química se observa en la figura 1 (Collins 1994, Fotherby 1994).

La potencia progestacional de la noretindrona y sus derivados son

similares al igual que levogestrel y esteroides relacionados, estos últimos son 5 a 10 veces más potentes que la noretindrona que presenta mayor efecto androgénico (Fotherby, 1994).

Una nueva generación de AO cuyas progestinas son: 150  $\mu$ g de desogestrel, 75  $\mu$ g de gestodeno y 250  $\mu$ g de norgestimato combinadas cada una con 20, 30, 35  $\mu$ g de etinil-estradiol, se clasifican como AO de dosis bajas con alta efectividad anticonceptiva disminuyendo los efectos secundarios que estos tienen (Speroff 1993).

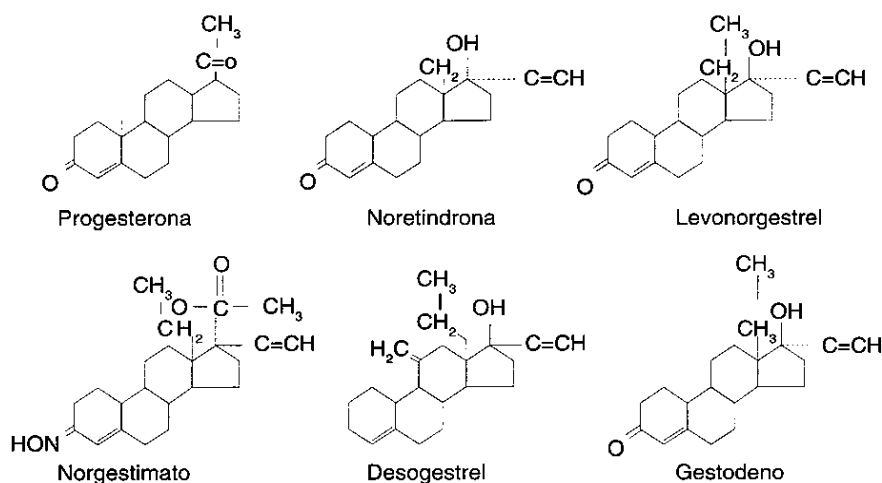
**Tabla I**

Clasificación de los progestágenos y derivados

| Progestágenos sintéticos |                                                                 |                                                                                                              |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona                                | 19-norprogesterona 19-nortestosterona                                                                        |
| Progesterona             | Acetato de medroxiprogesterona<br>Acetato de megestrol          | Noretindrona<br>Noretinodrel<br>Acetato de etinodiol<br>Desogestrel<br>Levogestrel Norgestimato<br>Gestodeno |
|                          | Acetato de clormadinona Medrogestrona<br>Acetato de ciproterona |                                                                                                              |

**Figura 1**

Fórmulas estructurales de progesterona y progestinas anticonceptivas



## ■ ESTRÓGENOS

La modificación estructural de la molécula de estradiol por inserción de un grupo etinilo en el carbón 17 da como resultado el etinilestradiol (Fig. 2), estrógeno con alta actividad por vía oral y componente principal de los anticonceptivos orales. El 3-metil éter, es el mestranol (Fig. 2) el cual para ser bioactivo, requiere que el grupo metilo del carbón 3 del mestranol se elimine mediante la conversión hepática a etinilestradiol (Lobo 1994, Robinson 1994).

El efecto fisiológico del componente estrogénico de los anticonceptivos orales es el prevenir el crecimiento folicular y la aparición del folículo dominante, además potencia la acción del componente progestágeno del anticonceptivo oral y estabiliza al endometrio para evitar sangrado anormal (Lobo, 1994).

## ■ CLASIFICACIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

El contenido en las fórmulas de los anticonceptivos ha cambiado desde su introducción, teniendo como meta el desarrollar un preparado que proporcione una alta eficacia anticonceptiva con el menor riesgo,

siendo estos los de mayor uso en el ámbito mundial (Elstein 1996). Estos se clasifican por dos grandes criterios:

1. Por su composición hormonal.
  - a) Monohormonales: consiste en la administración de una progestina en dosis mínima.
  - b) Combinados: combinación de estrógenos y progestina.
2. Según la dosis para su administración.
  - a) La dosis del estrógeno y la progestina es la misma durante el ciclo llamado monofásicos combinados.
  - b) La combinación de estrógeno y progestina varía en tres fases durante el ciclo son los trifásicos (Corson, 1995).

## ■ EFECTOS SECUNDARIOS

**Efectos sobre ovario.** Con algunos AO se produce inhibición de la maduración del folículo dominante mientras que con otros hay inhibición del crecimiento folicular e incremento de niveles plasmáticos de estradiol. Algunos informes describen 10 a 20% de incidencia de foliculogénesis durante la utilización de dosis de AO estos cambios suelen ser reversibles en el

tercer ciclo después de la suspensión de tratamiento de AO presentándose un mejor control del ciclo ovárico con los AO de tercera generación (Archer, 1994; Crosignani, 1996).

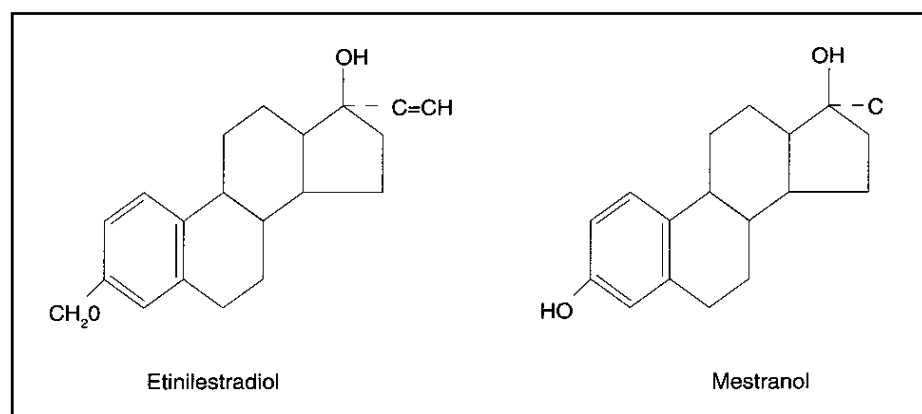
**Metabólicos.** En el metabolismo de lipoproteínas disminuye la concentración sérica de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumenta la de alta densidad (HDL). Los estrógenos incrementan la síntesis de apolipoproteína B-100 y triacilglicerol (antes triglicéridos) y por consiguiente de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los estrógenos incrementan la liberación de lípidos plasmáticos, suprimen la actividad de la lipasa hepática, con el cual hay un incremento en la síntesis de apolipoproteína A-I, causando un acúmulo relativo de HDL<sub>2</sub>. También los estrógenos y la LDL remueven aceptores de colesterol HDL y los restos de colesterol retienen HDL<sub>2</sub>.

Las progestinas, particularmente las que presentan actividad androgénica, actúan en forma contraria a los estrógenos, en particular estimulan la lipasa hepática, de ese modo se acelera el metabolismo de HDL y disminuye los niveles de esta en plasma.

Se ha descrito que HDL<sub>2</sub> y componentes de la apolipoproteína A-I proporcionan protección cardiovascular en mujeres aunque no se modifiquen los valores de colesterol HDL total (Krauss, 1992; Godsland, 1992).

La formulación que contiene 30 µg de EE y 150 µg de desogestrel sí tienen efecto sobre metabolismo de lipoproteínas. Estudios de AO que contiene desogestrel se han asociado con un significativo incremento de lipoproteínas de alta densidad ricas en colesterol (HDL-C, HDL<sub>3</sub>-C, HDL<sub>2</sub>-C) (Archer, 1994).

**Figura 2**



**Carbohidratos.** Los anticonceptivos orales en pacientes con una diabetes preexistente intensifican su cuadro clínico, aceleran la aterogénesis y el desarrollo de enfermedad vascular, en contraste, se induce un aumento en la secreción de la insulina en mujeres no diabéticas.

En un estudio realizado por Krauss en pacientes sanas, se demostró que los anticonceptivos que contenían diacetato de etinodiol incrementan tanto glucosa como insulina a nivel periférico; mientras que los que contienen noretindrona y acetato de noretindrona, presentan un incremento de insulina más no de glucosa, también se observa un incremento del péptido C el cual es un residuo con 31 aminoácidos formado a partir de la hidrólisis de la proinsulina a insulina; se ha demostrado que el efecto de los AO que contenían desogestrel sobre carbohidratos es dosis dependiente con alteración en la tolerancia a la glucosa y resistencia a insulina (Krauss, 1992; Archer, 1994).

En estudios más recientes se hace énfasis en que los cambios en el nivel de insulina son un mecanismo que incrementa la incidencia de enfermedades coronarias (Archer, 1994).

**Proteínas.** La ingesta de anticonceptivos orales induce un aumento en la producción hepática de globulinas, correlacionada con el incremento de estrógenos, además de incrementar SHBG (Globulina de unión a hormonas sexuales) aproximadamente al doble con la administración de etinilestradiol (EE2) y se puede inhibir con la administración de 150 µg de LNG (Levogestrel).

Además se encuentran alteradas algunas proteínas componentes del

sistema renina-angiotensina por la ingesta de AO (Fotherby, 1994).

**Factores de coagulación.** Los anticonceptivos orales se asocian con un incremento en factores de coagulación principalmente el VII y el X, así como con una disminución de antitrombina III, con cambios en el sistema fibrinolítico, generalmente estos cambios son similares entre las nuevas progestinas y en las anteriores a estas que contenían  $\leq 50$  µg de estrógeno. La agregación plaquetaria disminuye con los AO que contienen el gestodeno, levogestrel y afectan al fibrinógeno. También aumentan los factores de coagulación II, VIII, IX; algunos de estos cambios son suficientes para la presentación de un episodio trombótico (Robinson, 1994; Shoupe, 1994; Corson, 1995).

**Hígado y vías biliares.** El hígado es afectado con más regularidad por los esteroides sexuales que otros órganos extragenitales. Los estrógenos influyen en la síntesis hepática de proteínas séricas incluyendo enzimas. Las hormonas estrogénicas también afectan al metabolismo de lípidos hepáticos y de carbohidratos. Existen alteraciones en las usuarias de anticonceptivos orales en algunas pruebas de funcionamiento hepático, principalmente aumento en la retención de bromosulfaleína y la concentración sérica de aminotransferasas hepáticas indicativas del daño; la composición de la bilis sufre cambios, principalmente un aumento del contenido de colesterol, lo que se relaciona con el aumento en la frecuencia de litiasis biliar, colestasis e ictericia las cuales constituyen algunas de las complicaciones excepcionales en estas usuarias. Esta problemática ya no se presenta después de la interrupción de los AO (Vessey, 1994).

**Cardiovascular.** Los AO producen aumento en la coagulación sanguínea y en la adhesividad plaquetaria, se producen además alteraciones metabólicas que predisponen a la aterogénesis y a las anomalías circulatorias, con efectos directos sobre las paredes vasculares en las capas íntima y media, que predisponen a la oclusión por una trombosis venosa, con un evento hemorrágico y embolia pulmonar. La trombosis venosa se debe al efecto estrogénico, el cual desaparece con la suspensión de AO a las cuatro o seis semanas (Lindegard, 1996; Chasan, 1998).

El uso de AO produce un incremento en el riesgo de sufrir un infarto de miocardio, en pacientes que están sobre los 35 años de edad, considerándose además que los factores de riesgo como hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad y diabetes *mellitus* se ven aumentados sinérgicamente con la utilización de AO, sin embargo no es posible determinar si es el AO solo el que actúa para la predisposición de esta enfermedad o los factores de riesgo ya mencionados (Chasan 1998).

**Presión sanguínea.** El uso de anticonceptivos orales en cuya combinación se encuentra el desogestrel, en particular las preparaciones de altas dosis, se ha asociado con los cambios en la presión sanguínea, encontrando elevación de presión sistólica a cifras mayores de 140 mmHg o de presión diastólica  $>$  de 90 mmHg o ambas, pero se informa un retorno a niveles normales después de seis ciclos de uso. Lo que sugiere que el efecto se debe a la androgenicidad intrínseca de las progestinas, además por acción de los estrógenos, hay un aumento del

angiotensinógeno plasmático (sustrato de renina). (Archer, 1994).

**Aparato genitourinario.** Existe mucorrea cervical, efecto frecuente del componente estrogénico, este moco puede ser irritante para la vagina y la vulva desarrollándose una vaginitis o vulvovaginitis frecuentemente asociada a *Candida albicans*, este aspecto se favorece debido al aumento de glucógeno y al pH local. Existe un aumento en la frecuencia de infecciones de vías urinarias como cistitis y pielocistitis debido a un efecto depresor sobre musculatura lisa y a un aumento de la actividad sexual.

**Piel.** Se puede producir un incremento de la pigmentación en algunas zonas de la cara (cloasma) que se intensifica con la exposición al sol. Algunos estudios realizados en Europa han encontrado una mejoría en mujeres que padecen acné con la ingesta de AO. El desogestrel muestra una relativa falta de interferencia con la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), que normalmente se une a testosterona libre. Cuando la combinación es con EE2, se incrementa tres a cuatro veces más los niveles circulatorios de SHBG con incremento en testosterona y disminución de testosterona libre con disminución del acné (Archer, 1994). En contraste a las observaciones anteriores, en otro estudio se encontró que la actividad androgénica de AOC (anticonceptivos orales combinados) produjo efectos secundarios como el acné, hirsutismo y alopecia androgénica (Jones, 1995).

**Tejido adiposo.** Este representa 1.5% del total del peso corporal y participa de manera importante como almacén de estrógenos endógenos así como de otros esteroides exógenos (AO), que se libera a torrente sanguíneo de forma gradual y por tiempos prolongados hasta por seis meses dependiendo de la cantidad de tejido adiposo de la usuaria del AO, produciendo un efecto de anovulación hasta por un año después de su suspensión. De la misma manera se ha informado la acumulación de los diferentes AO utilizados en tejidos como: endometrio, trompa de Falopio, ovario, cervix y endocervix. (Sojo-Aranda, 1985; Bracken, 1990).

## ■ CONCLUSIONES

Las diferentes evidencias de los efectos que los AO producen sobre la mujer han sido ampliamente estudiadas, razón por la que en algunas de las preparaciones se han reducido las dosis a microdosis, disminuyendo con esto los efectos colaterales.

En la evaluación de los efectos metabólicos de los AO se encontró que existen cambios en el metabolismo de las lipoproteínas, incrementando los niveles de HDL, en particular HDL<sub>2</sub> y aumenta la síntesis de apolipoproteína B-100. La HDL<sub>2</sub> y apolipoproteína A-I proporcionan protección cardiovascular, aunque se presente un incremento de lipoproteínas de muy baja densidad. También se encuentra afectado el metabolismo de los carbohidratos, por la actividad de la progestina, que produce

aumento en glucosa debido a la falta de actividad de la insulina sobre ella, elevándose ambas en el plasma, pudiendo atribuirse a un efecto sobre el receptor de insulina o sobre el transportador de glucosa.

Los cambios en los factores de coagulación, en el sistema fibrinolítico y las alteraciones metabólicas predisponen a que se presenten efectos sobre las paredes vasculares ocasionando trombosis venosa profunda, evento hemorrágico, o ambos. Por último, se ha mencionado que la liberación del anticonceptivo oral continúa aún después de su suspensión teniendo como consecuencia un retraso en la concepción.

Tomando en cuenta lo antes mencionado sería recomendable hacer más énfasis en la prescripción de estos medicamentos considerando las características físicas y fisiológicas de la mujer que ingerirá el anticonceptivo oral, considerando como casos de reflexión las pacientes diabéticas, obesas, hipertensas o con problemas fibrinolíticos, en las que se debe considerar como alternativa otro tipo de método anticonceptivo o estrechar la vigilancia durante este tratamiento, haciendo necesario el control por el especialista.

Los métodos anticonceptivos actuales han sido investigados por años, sin embargo es necesario continuar con este estudio, en busca del anticonceptivo ideal, el cual deberá ser eficaz, seguro, duradero, barato, fácil de eliminar y exento de efectos colaterales.

---

## ■ REFERENCIAS

1. Archer D. *Clinical and metabolic features of desogestrel: A new oral contraceptive preparation.* Am J Obstet Gynecol 1994; 170(5): 1550-5.
2. Braken M. *Conception delay after oral contraceptives use: the effect of estrogen dose.* Fertil Steril 1990; 53(1): 21-7.
3. Chasan L. *Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease.* Annals of Internal Medicine 1998; 128(6): 467-77.
4. Collins D. *Sex hormone receptor binding, progestin selectivity, and the new oral contraceptives.* Am J Obstet Gynecol 1994; 170(5): 1508-13.
5. Corson S. *Norgestimate.* Clinical Obstetrics and Gynecology 1995; 38(4): 841-8.
6. Crosignani P. *Ovarian activity during regular oral contraceptive use.* Contraception 1996; 54: 271-3.
7. Eltein M. *Present status of hormonal contraception.* Adv Contracept 1996; 12: 155-66.
8. Fotherby K. *New progestogens in oral contraception.* Contraception 1994; 49(1): 1-32.
9. Godsland I. *Clinical and metabolic considerations of long-term oral contraceptive use.* Am J Obstet Gynecol 1992; 161(6): 1955-63.
10. Jones E. *Implications for patient compliance.* American Journal of Medicine 1995; 98: 116S-9S.
11. Korver T. *The combined oral contraceptive pill: what advice should we give when tablets are missed?* British J Obstet Gynecol 1995; 102: 601-7.
12. Kraus D. *The metabolic impact of oral contraceptives.* Am J Obstet Gynecol 1992; 167(4): 1177-84.
13. Lidegaard O. *Oral contraceptive and thrombotic diseases: Impact of New Epidemiological Studies.* Contraception 1996; 53: 135-9.
14. Lobo R. *New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives.* Am J Obstet Gynecol 1994; 170(5): 1499-507.
15. Peterson C. *Progestogens, progesterone, antagonists, progesterone, and androgens: Synthesis, classification, and uses.* Clinical Obstet Gynecol 1995; 38(4): 813-820.
16. Robinson G. *Low-dose combined oral contraceptives.* British J Obstet Gynecol 1994; 101: 1036-41.
17. Shoupe D. *New progestins-clinical experiences: Gestodene.* Am J Obstet Gynecol 1994; 170(5): 1562-8.
18. Sojo-Aranda. *Ethinyl-Estradiol (EE2). Retained in blood and endometrium during and after steroidal contraception.* Contraception 1985; 31(1): 44-9.
19. Speroff L. *Evaluation of new generation of oral contraceptives.* Obstet Gynecol 1993; 81(6): 1034-47.
20. Vessey M. *Oral contraceptives use and benign gallbladder disease; revisited.* Contraception 1994; 50: 167-73.

## Uso del DIU Tcu 380 modificado con filamentos de cromo en el posparto inmediato

■ Dr. Marcelino Hernández Valencia\*, Dra. Lizbeth Cinthya Becerril Flores\*\*.

### ■ RESUMEN

La aplicación del dispositivo intrauterino (DIU) postalumbraimiento ofrece muchas ventajas de acuerdo al programa de planificación familiar, por lo que su utilización se ha visto en aumento. Sin embargo, su principal desventaja es el alto porcentaje de expulsión que varía desde 4 a 60%, de estas expulsiones, 20% transcurre sin que la usuaria lo detecte. Los DIU modificados con filamentos de cromo, se cree que pueden proporcionar una mayor fijación al endometrio, debido al tiempo en que tarda el cromo en absorberse, permitiendo por tanto, menor posibilidad de expulsión. Con esta idea determinamos si el DIU provisto de filamentos de cromo favorece la adhesión al endometrio y con ello la disminución del porcentaje de expulsión de forma inadvertida. En el periodo de un año de estudio, se incluyeron 150 mujeres, de las cuales se concluyó el seguimiento en 84 pacientes, a quienes se aplicó un DIU (TCu 380) modificado con catgut crómico número 0 (ccO) en su rama transversal, dentro de los 10 minutos postalumbraimiento. Se realizaron tres revisiones, durante el puerperio inmediato, mediato y tardío, para evaluar la expulsión del DIU. Se comparó la presencia o expul-

sión según el momento del puerperio, tomando en cuenta la paridad, edad y estado civil.

Un total de 14 DIU modificados (16.6%) fueron expulsados, presentando frecuencias similares de expulsión en el puerperio inmediato y mediato, sin diferencia estadísticamente significativa, con ninguna expulsión en el puerperio tardío. Las pacientes primíparas tuvieron el mayor porcentaje de expulsión (22.8%), así como las mujeres solteras y en unión libre con 20.5 y 20.6%, respectivamente. La edad en que se presentó el mayor índice de expulsión fue en mujeres menores de 30 años; solo hubo un caso de expulsión inadvertida.

Nuestros resultados muestran que la edad, paridad y estado civil no tienen una influencia directa sobre la expulsión del DIU modificado con filamentos de cromo, ya que en todas se obtuvo una  $p > 0.05$  al considerar cada etapa del puerperio, solo en el puerperio tardío no se presentó expulsión de DIU, lo que es consecuencia de la disminución de la cavidad uterina y cierre del cérvix. El DIU TCu 380 modificado con filamentos de cromo, mostró un porcentaje de expulsión por arriba de los informes previos para otros tipos de DIU modificados, pero inferiores a los porcentajes de expulsión de los

DIU sin modificar. Es importante señalar que la expulsión incompleta del DIU modificado en este trabajo fue considerada como expulsión total, por presentar la pérdida de la efectividad anticonceptiva, de lo contrario el haber considerado sólo la expulsión total del DIU como criterio de inclusión para el rubro de expulsión, el porcentaje pudo haber sido inferior, ya que en este trabajo sólo se presentó una expulsión total. Consideramos necesario continuar con el uso de este tipo de DIU modificado con filamentos de cromo para una mayor evaluación del porcentaje constante de expulsión.

**Palabras clave:** Anticoncepción, DIU, posparto inmediato.

(Valencia HM y col: *Uso del DIU Tcu 380 modificado con filamentos de cromo en el posparto inmediato. Ginec Obst Mex 2000; 68:70*)

### ■ SUMMARY

Postpartum insertion of the intrauterine device (IUD) can provide an effective and convenient means of contraception. As a result, the use of IUD's has steadily increased, and the Family Planning Program recommends it because it offers many advantages. However, a major risk associated with the use of IUD's is the possibility of its

\* Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, IMSS

\*\* Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Ecatepec, ISEM-SSA  
Correspondencia: Dr. Marcelino Hernández Valencia  
Av. Halcón M 101, L-5 Granjas de Guadalupe, 55100 Ecatepec, Estado de México  
Tel. (52) 5404-5402

expulsion, which ranges from 4 to 60%. Furthermore, 20% of women who expelled IUD's were unaware that it occurred, thus increasing their susceptibility to unwanted pregnancies. IUD's modified by the addition of biodegradable strands of chromic suture at time of implantation are thought to be less likely to be expelled, as the sutures anchor the IUD more firmly to the endometrium, and it is possible that the use of these sutures may decrease the risk of expulsion. Therefore we determined if the chromic extension to IUD enhance retention and decreased the rate of expulsion. In one year of study, 150 women received a modified IUD (TCu 380) with chromic catgut number 0 (ccO) in the transversal arm within 10 minutes of delivery of the placenta. However, only 84 women completed the follow-up study. To evaluate IUD expulsion, exploratory examinations were conducted during the immediate postpartum, at 7 days postpartum and at 6 weeks after delivery. We determined the presence or expulsion of the IUD in these three periods postpartum. Other parameters such as parity, age and marital status were also considered. A total of 14 modified IUD's (16.6%) were expelled. This represents a similar frequency of expulsion both during the immediate postpartum and the 7 days postpartum period. There was no significant difference in the rate of expulsion between the two periods. Moreover, there was no expulsion at 6 weeks postpartum. The primiparity women had the highest percentage of expulsion (22.8%). Single mothers either living with or without their sexual partner had expulsion rates of 20.6 and 20.5%, respectively. The highest rate of expulsion when

we considered age was in women younger than 30 years of age. There was only one case of expulsion where the mother was unaware of its occurrence. The results described here indicate that age, parity and civil status have no direct influence on expulsion of modified IUD's with chrome extensions. In all postpartum periods studied the *p*-value was greater than 0.05. Six weeks postpartum was the only time at which there was no IUD expulsion. This is most likely a consequence of decreased uterine cavity size and closure cervix. The modified IUD TCu 380 with chrome strands shows a rate of expulsion similar to other modified IUD's as evidenced in the literature. However, there is a lower rate of expulsion than in unmodified IUD's. It is an important to note that incomplete expulsion of modified IUD's in this study was considered a total expulsion which represent loss of contraceptive effectiveness. On the contrary, if we had considered only completely expelled IUD's in this study, the percentage would have been significantly lower, as only one total expulsion was found. Further studies are necessary to investigate consecutive expulsions of the TCu 380 modified IUD.

**Key words: Contraception IUDs, immediate postpartum.**

**(Valencia HM y col: Use of modified intrauterine device (IUD) Tcu 380 with filaments Cr at immediate post-partum. Ginec Obst Mex 2000; 68:70)**

**E**n todo el mundo aproximadamente 50 a 60 millones de dispositivos están en uso, de los cuales 40 millones o más se utilizan en China y 15 millones en el resto del mundo,<sup>1,3</sup> en México según el

programa de anticoncepción posparto del Instituto Mexicano del Seguro Social,<sup>4</sup> la proporción de aceptantes del DIU se incrementó de 38.0% en 1982 a 70.3% en 1989, con disminución a 58.8% para 1990.

Los millones de dispositivos intrauterinos (DIU) en uso a través del mundo, representan una aplicación moderna de un concepto antiguo, ya que los primeros DIU fueron pequeñas piedras redondas insertadas en la cavidad uterina de las camellas por árabes y turcos, quienes deseaban evitar que sus animales estuvieran preñados durante sus recorridos por el desierto. El uso de pesarios anticonceptivos en seres humanos data del siglo XI, pero es hasta el siglo XIX cuando estuvieron en uso tallos de pesarios hechos de materiales como el peltre, así como diamantes engarzados en platino, aunque técnicamente estos no eran dispositivos intrauterinos, ya que la mayor parte del dispositivo permanecía en la vagina.<sup>5,7</sup> El primer DIU diseñado específicamente como anticonceptivo humano se desarrolló en 1909, por el médico alemán Richard Richter, este dispositivo tuvo la forma de anillo y fue confeccionado de una fibra de seda natural. Filamentos de seda fueron también incorporados en un dispositivo diseñado en 1923, por K Pust quien combinó el anillo de hilos de seda con el tallo del viejo pesario.<sup>1,6,8</sup> El primer DIU para ser usado ampliamente fue un anillo de cuerda-tripa y un alambre de plata, diseñado por Ernst Gräfenberg, el cual fue popular en Alemania a finales de 1920,<sup>9,10</sup> en 1934 Tenrei Ota de Japón, introdujo anillos intrauterinos de oro y de oro-plata.

El factor tecnológico fue crucial para la aceptación de los DIU entre éstos destaca el desarrollo del

polietileno y el uso de la terapia antibiótica, los primeros DIU de plástico usados ampliamente fueron la Espiral de Margulies y el Lippes Loop, surgidos en la década de los 50.<sup>9,11</sup> Jack Lippes en Estados Unidos, agregó dos importantes características, un hilo de prolongación transcervical y una pequeña cantidad de sulfato de bario que lo hace opaco a los rayos X.<sup>12,13</sup> El diseño de los dispositivos tuvo dos revisiones, una realizada en Seattle en 1973 y otra en 1974 en el Cairo, en ambas la atención se centró en los DIU denominados de segunda generación, donde el plástico del DIU se transforma en un vehículo para otras sustancias como metales, hormonas y sustancias antihemorrágicas.<sup>14</sup>

Jaime Zipper experimentó con una combinación de cobre-zinc que podría efectuar cambios electrolíticos en el útero, pero la mayoría de investigaciones con metales han estado orientadas sobre la cantidad óptima y la ubicación del cobre. También Zipper en 1960 propone el sostener el DIU con una sutura de material no absorbible en la pared del fondo uterino, utilizando un gancho rígido, posteriormente en 1984 y 1985 Wildemeesh en Bélgica propone un método similar que consistía en un DIU de plástico en forma de "V", el cual se sujetaba por medio de una sutura de material biodegradable,<sup>8-15</sup> con tasas de expulsión de 2.1 en el primer mes y de 5.3 durante los seis siguientes meses. Otros modelos de dispositivos modificados con que se contó, fue el ya conocido Asa de Lippes al que se agregaron en su rama superior, tres proyecciones anteriores y posteriores con material biodegradable, el primer modelo fue realizado con Silastic, utilizándose la técnica manual para su

aplicación en el postalumbraimiento, con 40% de expulsión a los dos meses comparado con 11% de los DIU no modificados, el modelo Silastic fue reemplazado por aplicación de catgut crómico del número 2 en las ramas superiores del Asa de Lippes.<sup>16-20</sup>

En 1993 aparece el CuFix, que está formado por seis mangos de cobre, cada uno con un largo de 5 mm y un diámetro de 2.2 mm, con un monofilamento de polipropileno 00, que es insertado en el fondo uterino de 1.3 a 2.1 cm de su espesor, gracias a su forma cónica en su región proximal, con diámetro de base de 5 y 4 mm de largo. El CuFix es bien retenido por el útero con un porcentaje de expulsión de 3.1 a los 12 y 18 meses, con 1.5% de embarazo accidental, desafortunadamente el porcentaje de translocación, sangrado y dolor aumentó de 7.4 a los 12 meses hasta 10.8 a los 18 meses, debido a su inserción en el endometrio y además actualmente se le asocia con carcinoma *in situ*.<sup>21,22</sup>

La T de cobre 380 aparece en el año 1982 y su disponibilidad en México es hasta 1988, a partir de entonces varias investigaciones se han desarrollado sobre la expulsión de los DIU insertados en el posparto, el Consejo de Población informo un índice de expulsión de 20% a los tres meses de inserción, la OMS informa un índice de expulsión de 20 en 100 mujeres/año, en Bogotá en 1973 un Hospital General del Seguro Social informo un índice de expulsión a 30 días de 44.8% de 14 922 DIU insertados.<sup>1,23,30</sup> En términos generales las tasas de expulsión de los DIU de intervalo están ubicadas entre 5 a 20 en 100 mujeres en un año de uso y la desventaja de un DIU postalumbraimiento incluye también el alto

índice de expulsión, en promedios que varían desde 4 a 60%,<sup>31-34</sup> además de estar influenciadas por la edad y paridad de la usuaria, la oportunidad de la inserción y el tiempo transcurrido después del parto.

La evolución en el desarrollo el DIU no está concluida, ya que aún no se puede considerar como perfecto, pero a pesar de esto, tiene ganado un importante lugar en la práctica anticonceptiva moderna, debido a que la aplicación del DIU en el periodo postparto ofrece la regulación de la fertilidad sin interferir con la lactancia como ocurre con métodos hormonales.<sup>35,36</sup> Es por tanto necesario encontrar un DIU que sea funcional durante el puerperio en sus diferentes etapas y con esto obtener una disminución en el índice de expulsión, aprovechando todas las ventajas que ofrece su colocación durante el puerperio inmediato, ya que es el momento oportuno para la inserción, por lo que las investigaciones actuales están orientadas a encontrar los mecanismos y características que debe guardar el DIU para favorecer la adecuada fijación al ser insertado.

Son muchos los intentos por lograr un dispositivo que disminuya el porcentaje de expulsión cuando esté se coloca en el posparto, por lo que fue nuestro objetivo, demostrar si el DIU provisto con filamentos de cromo favorece su adhesión al endometrio y con ello disminuye el porcentaje de expulsión inadvertida.

## ■ MATERIAL Y MÉTODOS

En el periodo de un año de estudio, se incluyeron un total de 150 mujeres con embarazo de término, que acudieron a la Unidad de Labor del Hospital General de Ecatepec SSA. La captación de estas pacientes fue hecha durante el primer periodo de

trabajo de parto, cursaron además con trabajo de parto normal y fueron atendidas de parto eutócico. Posterior al alumbramiento y en la sala de expulsión se les insertó un DIU modificado TCu 380, al cual se le aplicaron filamentos de catgut crómico número 0 (cc0) en su rama horizontal, dejando un largo de los filamentos de 2 cm en rama, esta sutura de catgut crómico se desintegra en las siguientes 4–6 semanas de su aplicación, sucediendo al mismo tiempo que la involución uterina total.<sup>15</sup>

Su preparación fue con técnica estéril, la colocación del dispositivo se realizó dentro de los primeros 10 minutos posteriores al alumbramiento completo, de forma manual y verificando su colocación en el fondo uterino, para que los filamentos de cromo quedaran en contacto con las paredes uterinas, permitiendo así su adhesión al endometrio. Para la colocación del DIU modificado se obtuvo la autorización por escrito de cada paciente, así como su deseo de ingresar al estudio, otorgándole una copia de la hoja de recolección de datos donde estaban señaladas las fechas de sus siguientes revisiones. Se realizaron un total de tres revisiones a cada mujer, para verificar la presencia o expulsión del DIU modificado, las revisiones fueron realizadas en el puerperio inmediato, puerperio mediato y en el puerperio tardío, para cada revisión se utilizó un espéculo vaginal y la visualización de los hilos guía del DIU a través del cervix, retirando los dispositivos con expulsión parcial o completa. Fueron retiradas del estudio las pacientes que no acudieron a una de sus revisiones programadas. Para el análisis estadístico se utilizaron frecuencias simples y la prueba t de Student

para tres grupos independientes, en el que se compararon la expulsión del DIU modificado en cada uno de los puerperios en relación a la edad, estratificada en periodos de cinco años.

## ■ RESULTADOS

Se aplicaron un total de 150 DIU modificados, pero sólo 84 pacientes fueron incluidas en el estudio por cumplir con las tres revisiones programadas. El grupo de estudio se estratificó por edad, número de paras y estado civil, para tomarlos como variables de estudio comparables con los informes previos de expulsión del DIU estándar. El total de expulsión de los DIU modificados fue de 14 (16.6%), de los cuales 6 (7.1%) fueron en el puerperio inmediato y 8 (9.5%) en el mediato. Las expulsiones del DIU modificado fueron mayores en el estrato comprendido entre los 16–20 años de edad con 18.7% de los 32 DIU aplicados, de los cuales dos (6.2%) fueron expulsados en el puerperio inmediato y cuatro (12.5%) en el mediato. Entre los 21–25 años de edad, de 30 DIU aplicados 16.6% fueron expulsados, uno en el puerperio inmediato y cuatro en el mediato. Entre el estrato de 26–30 años de

edad, de 15 DIU aplicados, se presentaron tres expulsiones en el puerperio inmediato (20%) y ninguna en el mediato. No hubo expulsiones de DIU modificados en el puerperio tardío de ningún grupo (Tabla I). Estos resultados muestran que sólo existieron expulsiones en el puerperio inmediato y mediato obteniendo una  $p = 0.71$ , lo que demuestra que no hay una influencia directa de la edad y la expulsión del dispositivo en estos dos periodos del puerperio. El puerperio tardío no se analizó por no encontrar expulsiones en esta etapa puerperal.

Con relación a la paridad se encontró de 35 primíparas, un total de cuatro (11.4%) expulsiones en el puerperio inmediato y cuatro (3.3%) en el mediato. En las 21 mujeres con dos paras, hubo una (4.7%) expulsión en el puerperio inmediato y 2 (9.5%) en el mediato, en las mujeres de tres o más paras ( $n = 28$ ) se presentó 1 (3.5%) expulsión en el puerperio inmediato y dos (7.1%) en el tardío (Tabla II). Al analizar la expulsión del DIU modificado y la paridad de cada paciente estudiada, se encontró una  $p = 0.82$ , lo que demuestra que el número de paras no tuvo diferencias

**Tabla I**

Frecuencia de expulsión del DIU modificado, estratificado por edad y periodo del puerperio en que se presentó la expulsión

| Edad años | DIU aplicados | puerperio inmediato | puerperio mediato | puerperio tardío | Total de expulsiones |
|-----------|---------------|---------------------|-------------------|------------------|----------------------|
| 11-15     | 1             | —                   | —                 | —                | —                    |
| 16-20     | 32            | 2 (6.2%)            | 4 (12.5%)         | —                | 6 (18.7%)            |
| 21-25     | 30            | 1 (3.3%)            | 4 (13.3%)         | —                | 5 (16.6%)            |
| 26-30     | 15            | 3 (20%)             | —                 | —                | 3 (20%)              |
| 31-35     | 5             | —                   | —                 | —                | —                    |
| 36-40     | —             | —                   | —                 | —                | —                    |
| 41-45     | 1             | —                   | —                 | —                | —                    |
| Total     | 84            | 6 (7.1%)            | 8 (9.5%)          | 0                | 14 (16.6%)           |

**Tabla II**

Expulsión del DIU modificado al considerar la paridad y el periodo del puerperio en que ocurrió la expulsión

| Número de Paras | DIU aplicados | puerperio inmediato | puerperio mediano | puerperio tardío | Total de expulsiones |
|-----------------|---------------|---------------------|-------------------|------------------|----------------------|
| PI              | 35            | 4 (11.4%)           | 4 (11.4%)         | —                | 8 (22.8%)            |
| PII             | 21            | 1 (4.7%)            | 2 (9.5%)          | —                | 3 (14.2%)            |
| PIII            | 28            | 1 (3.5%)            | 2 (7.1%)          | —                | 3 (10.7%)            |
| Total           | 84            | 6 (7.1%)            | 8 (9.5%)          | 0                | 14 (16.6%)           |

**Tabla III**

Expulsión del DIU modificado, al analizar el estado civil y periodo del puerperio en que ocurrió la expulsión

| Estado civil | DIU aplicados | puerperio inmediato | puerperio mediano | puerperio tardío | Total de expulsiones |
|--------------|---------------|---------------------|-------------------|------------------|----------------------|
| Casada       | 40            | 3 (7.5%)            | 2 (5.0%)          | —                | 5 (12.5%)            |
| Soltera      | 15            | 1 (6.6%)            | 2 (13.3%)         | —                | 3 (20%)              |
| Unión libre  | 29            | 2 (6.8%)            | 4 (13.7%)         | —                | 6 (20.6%)            |
| Total        | 84            | 6 (7.1%)            | 8 (9.5%)          | 0                | 14 (16.6%)           |

en relación al periodo de expulsión entre el puerperio inmediato y mediano.

En cuanto al estado civil se observó de 40 mujeres casadas una frecuencia de expulsión de cinco DIU (12.5%), de 15 mujeres solteras hubo tres (20%) expulsiones y de 29 mujeres en unión libre hubo seis (20.6%) expulsiones (Tabla III). El análisis estadístico del estado civil como influencia para la expulsión del DIU obtuvo una  $p = 0.62$ , que indica al estado civil como una variable que tampoco influye en la expulsión del DIU modificado.

Se observó así, una mayor frecuencia de expulsiones en el puerperio mediano y nula para el puerperio tardío, además es importante señalar que sólo una mujer del total

incluidas en el estudio, presentó expulsión inadvertida, las restantes tuvieron expulsiones parciales, por encontrarse la rama vertical del DIU en el trayecto cervical, lo cual fue considerado como expulsión, ya que al no estar bien colocado, el DIU pierde su capacidad anticonceptiva. Lo anterior condicionó el seguimiento preestablecido para estas mujeres, que fue el retiro inmediato del DIU, sin intentar su recolección, para de esta forma ser parte del grupo con expulsión del DIU TCu 380 modificado.

Estos resultados muestran que tanto la edad, paras y estado civil no tienen una influencia directa sobre la expulsión del DIU modificado con los filamentos de

cromo, ya que en todas se obtuvo una  $p = 0.05$  al considerar cada etapa del puerperio (inmediato, mediano y tardío). Sólo en el puerperio tardío, no se presentó expulsión del DIU modificado, lo que posiblemente sea consecuencia de la disminución de la cavidad intrauterina y cierre del cervix, ya que por orden biológico es el resultado esperado, en el sentido que a más días de evolución en el puerperio, el DIU tiene menor posibilidad de ser expulsado, lo que guarda una relación muy parecida del DIU convencional; por tanto, al no presentarse expulsión en esta etapa del puerperio, tampoco se incluyó para el análisis estadístico, ya que de lo contrario el resultado invariablemente sería de diferencia estadística y mostraría un sesgo, con error tipo II. La finalidad del estudio, además fue valorar la influencia que tiene cada una de las variables del estudio para la expulsión del DIU modificado, para diferenciarlas del efecto que tiene por sí solo el uso de los filamentos de cromo, por tanto, fue innecesario analizar un periodo en el que no se presentaron expulsiones.

## ■ COMENTARIOS

Los resultados de este trabajo están en acuerdo con los porcentajes de expulsión informados en la literatura internacional, que muestran un porcentaje de expulsión desde 2.1 a 44% para el DIU TCu 380 sin modificaciones y 3.1 a 9.3% para otros tipos de DIU con modificaciones diversas,<sup>10</sup> por tanto, el 16.6% de expulsión encontrado en el presente estudio, para el DIU TCu 380 modificado con filamentos de cromo, tiene porcentajes de expulsión similares a los DIU sin modificar. Con relación al porcentaje de expulsión se encontró

que declina a mayor edad de la paciente, en acuerdo a los informes de estudios previos, ya que nuestros resultados también muestran en las pacientes de 30 años y a medida que disminuye la edad, que el porcentaje de expulsión se incrementa. La paridad de las pacientes se ha relacionado con mayores expulsiones al tomar como variable de estudio las dimensiones uterinas, por considerar que las multiparas tienen úteros grandes. En este estudio las primíparas presentaron mayor número de expulsiones (22.8%) comparado con las multiparas que tuvieron menor número de expulsiones (10.7%), lo que demuestra que la multiparidad, así como los cambios fisiológicos uterinos no tienen influencia directa sobre las expulsiones. El periodo del puerperio con mayor presencia de expulsiones fue en el puerperio inmediato y mediato con porcentajes de expulsiones similares, en el puerperio tardío no hubo expul-

siones, posiblemente porque se ha restablecido el tamaño del útero y también se ha cerrado el cervix. Por otro lado, el estado civil muestra porcentajes de expulsión similares sin una aparente influencia, ya que el número de expulsiones es similar. Es importante resaltar que la expulsión incompleta del DIU modificado en este trabajo fue considerado dentro del criterio de expulsión total, debido a que puede presentarse embarazo indeseado y por lo tanto representa la pérdida de la efectividad anticonceptiva, de lo contrario, el haber considerado sólo la expulsión total del DIU como criterio de inclusión para el rubro de expulsión, el porcentaje pudo haber sido inferior a los informes previos, ya que en este estudio sólo se presentó una expulsión total y no podemos hacer la evaluación comparativa con los otros trabajos por desconocer el criterio de inclusión, para considerar las características de la expulsión de los diversos DIU modificados. Por

tanto, consideramos necesario continuar con el uso de este tipo de DIU modificado con filamentos de cromo para evaluar en un mayor tamaño de muestra el porcentaje de expulsión constante, ya que en este trabajo concluimos que el DIU TCu 380 modificado con filamentos de cromo, tiene porcentajes de expulsión similares a los DIU sin modificar.

#### Agradecimientos.

Se reconoce la importante participación en la atención de las pacientes en la sala de labor y expulsión, de las enfermeras de la unidad tocoquirúrgica del HG de Ecatepec.

Agradecemos la participación y comentarios de los Dres. Salvador Rivera Flores, Javier del Río Alvarado y Mario Alberto Alvarez Muñoz para la realización de este trabajo.

También al Dr. Richard Bradley por su asistencia editorial. Al SNI por su apoyo al autor principal.

#### ■ REFERENCIAS

1. Piotrow PT, Reihart W, Schmidt JC. *Dispositivos intrauterinos*. Population Reports 1980; 3: B3-B50.
2. Xu JX, Reusche C, Burdan A. *Immediate postplacental insertion of the intrauterine device: a review of Chinese and the world's experience*. Adv Contracept 1994; 10: 71-82.
3. Chi I. *What we have learned from recent IUD studies: a researcher's perspective*. Contraception 1993; 48: 81-108.
4. Correu S. *El programa de anticoncepción postparto en el Instituto Mexicano del Seguro Social*. FHIT Translation Series 1991; 5S: 1-4.
5. Edelman DA, Goldsmith A, Shelton JD. *Postpartum contraception*. Int J Gynaecol Obstet 1981; 19: 305-311.
6. Richter RH. *Recent perspective for fertility control*. Ther Umsch 1965; 22: 542-583.
7. Kennedy KI. *Post-partum contraception*. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1996; 10: 25-41.
8. Ortiz ME, Croxatto HB. *The mode of action of IUDs*. Contraception 1987; 36: 37-49.
9. Kamal I, Ezzat R, Zaki S. *Immediate postpartum insertion of sutured Lippes Loop*. Int J Gynecol Obst 1980; 18: 26-30.
10. Thiery M. *Pioneers of the intrauterine device*. Eur J Contracept Reprod Health Care 1997; 1: 15-23.
11. Thiery M, Laufe L, Parewijnck W, van der Pas H, van Kets H, Derom R, Defoort P. *Immediate postplacental IUD insertion: a randomized trial of sutured (Lippes Loop and TCu 220) and non-sutured (TCu 220) models*. Contraceptions 1983; 28: 299-313.
12. Chompootaweep S, Reinprayoon D, Virutamasen P, Somboonsuk A, Dusitsin N. *A comparative study of Lippes Loop and Delta Loop intrauterine devices in early postpartum*. Contraception 1983; 28: 399-404.
13. Kamal I, Ezzat R, Zaki S, Shaaban H, Kessel E. *Immediate postpartum insertion of a sutured Lippes Loop*. Int J Gynaecol Obstet 1980; 18: 26-30.
14. Andersson IK, Odland U, Rybo G. *Levonorgestrel-releasing and cooper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial*. Contraception 1994; 49: 56-72.
15. Wildemeers D, Thiery M, Tatum HJ. *A new insertion fixation instrument and technique for immediate postplacental insertion of intrauterine, contraceptive device is described*. Contraception 1987; 3: 63-65.
16. Thiery M, Van Kets H, Van der Pas H. *Immediate post-placental IUD insertion: the expulsion problem*. Contraception 1985; 31: 331-349.
17. Chi IC, Farr G. *Postpartum IUD contraception-a review of an international experience*. Adv Contracept 1989; 5: 127-146.
18. Van Kets H, Thiery M, van der Pas H, Parewijnck W. *Immediate postpartum insertion: performance of the Nova-T-PP and randomized comparison with the nova-T*. Adv Contracept 1987; 3: 63-69.

19. Stumpf PG, Lenker RM. *Insertion technique not design, effects expulsion rates of postpartum intrauterine device.* Contraception 1984; 30: 327-330.
20. Emens JM, Shah SR. *Early postpartum insertion of the Multiload Cu250 intrauterine device.* Br J Obstet Gynaecol 1982; 89: 43-45.
21. Van Kets H, Parewijck W, Van der Pas H, Batar I, Creasas G, Koumantakis K, Thierry M. *Immediate postplacental insertion and fixation of the CuFix postpartum implant system.* Contraception 1993; 48: 349-357.
22. Reinprayoon D, Taneepanichkul S, Niruthisard S, Suwajanakon S. *Uterine histopathologic changes after CuFix intrauterine device insertion.* Contraception 1999; 59: 63-65.
23. Xu JX, Rivera R, Dunson TR, Zhuang LQ, Yang XL, Ma GT, Chi IC. *A comparative study of two techniques used immediate postplacental insertion (IPPI) of the Copper T-380A IUD in Shanghai, People's Republic of China.* Contraception 1996; 54: 33-38.
24. Van Kets H, Kleinhout J, Osler M, Parewijck W, Zigelboim I, Tatum HJ. *Clinical experience with the Gyne-T 380 postpartum intrauterine device.* Fertil Steril 1991; 55: 1144-1149.
25. Cole LP, Edelman DA, Potts DM, Wheeler RG, Laufe LE. *Postpartum insertion of modified intrauterine devices.* J Reprod Med 1984; 29: 677-682.
26. Thierry M, Van Der Pas H, Delbeke L, Van Ketts H. *Immediate postpartum insertion of a copper-wired intrauterine contraceptive device, the ML Cu250.* Br J Obstet Gynaecol 1979; 86: 654-658.
27. Bhalerao AR, Purandare MC. *Post-puerperal Cu-T insertion: a prospective study.* J Postgrad Med 1989; 35: 70-73.
28. Brenner PF. *A clinical trial of the Delta-T intrauterine device: immediate postpartum insertion.* Contraception 1983; 28: 135-147.
29. Sobrevilla LA, Quintero AG, Bailey J. *Postpartum and postabortion use of the Tu-220C and Lippes Loop: A comparative study.* Int J Gynaecol Obstet 1980; 18: 31-34.
30. O'Hanley K, Hubber DH. *Postpartum IUDs: keys for success.* Contraception 1992; 45: 351-361.
31. Zhou W, Chi C. *Immediate postpartum IUD insertion in a chinese hospital a two year follow-up.* Int J Gynecol Obstet 1991; 35: 157-164.
32. Moran C, Fuentes G, Amado F, Higareda H, Bailon R, Zarate A. *Postpartum contraceptive practice in Hospital of the Federal District.* Salud Publica Mex 1992; 34: 18-24.
33. Atkin LC, Alatorre-Rico J. *Pregnant again? Psychosocial predictors of short-interval repeat pregnancy among adolescent mothers in Mexico City.* J Adolesc Health 1992; 13: 700-706.
34. Tatum HJ, Beltran RS, Ramos R, Van Kets H, Sivin I, Schmidt FH. *Immediate postplacental insertion of Gyne-T 380 and Gyne-T 380 postpartum intrauterine contraceptive devices: randomized study.* Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1231-1235.
35. Hernández-Valencia M, Carrillo Pacheco A. *Intra-vesical translocation of an intrauterine device, report of a case.* Gynec Obstet Mex 1998; 66: 290-292.
36. Diaz S, Croxatto HB. *Contraception in lactating women.* Curr Opin Obstet Gynecol 1993; 5: 815-822.

## Inclusiones epiteliales benignas en ganglios linfáticos pélvicos. Informe de dos casos

■ Dra. Isabel Alvarado Cabrero\*, Dr. Agustín Sosa Romero\*.

### ■ RESUMEN

Un gran número de inclusiones ganglionares epiteliales, diferentes a la endometriosis o rara vez inclusiones de tipo no epitelial han sido descritas en diversas localizaciones anatómicas. El desconocimiento de su presencia podría ocasionar que fueran erróneamente consideradas como parte un proceso metastásico maligno.

En los últimos años, la laparotomía etapificadora que incluye linfadenectomía abdominal, inspección de la superficie peritoneal, biopsias múltiples y resección de lesiones sospechosas, se ha convertido en el procedimiento más empleado en el tratamiento de una gran variedad de neoplasias malignas del tracto genital femenino. Durante el curso de la cirugía pélvica o abdominal, realizada por un proceso benigno o por la sospecha de uno maligno, el gran número de lesiones que pueden ser extirpadas, y la presencia ocasional de inclusiones ganglionares podría llegar a producir un verdadero problema diagnóstico. Este error puede ser evitado si se está adecuadamente informado de la presencia de estas inclusiones, así como de los sitios anatómicos en donde se presentan, las características histológicas que las distinguen como benignas y sobre todo, sabiendo también que dichas

inclusiones pueden presentarse en los ganglios linfáticos relacionados con el sitio en el que ocurre una enfermedad maligna o un proceso inflamatorio. El propósito de esta revisión es el de alertar a los patólogos y médicos en general hacia un grupo de lesiones que podrían remedar carcinomas metastásicos y enfocar su atención especialmente hacia la presencia de aquellas inclusiones que se presentan sincrónicamente con neoplasias malignas del tracto genital femenino. Recientemente, en nuestro servicio estudiamos dos casos de ganglios linfáticos pélvicos que se diagnosticaron, inicialmente, como carcinoma metastásico y que finalmente se demostró que correspondían a una hiperplasia de células mesoteliales y la otra a inclusiones ganglionares, respectivamente.

**Palabras clave:** Ganglios linfáticos, inclusiones, epiteliales benignas, metástasis, cáncer ovárico, adenocarcinoma.

(Alvarado CI y col: *Inclusiones epiteliales benignas en ganglios linfáticos pélvicos. Informe de dos casos. Ginec Obst Mex* 2000; 68:77)

### ■ ABSTRACT

A large number of lymph node inclusions excluding endometriosis have been described in a variety of

anatomical sites; they are usually epithelial and only rarely non-epithelial. Their presence can give rise to an erroneous diagnosis of metastasis.

Recently the staging laparotomy has become a frequent procedure in the management of neoplasms of the female genital tract, and involves abdominal lymphadenectomy, inspection of the peritoneal surface, multiple biopsies and the resection of suspicious lesions. During the surgery, and among the lesions excised, the occasional presence of lymph node inclusions can lead to a diagnostic error.

In order to avoid this problem, it is necessary to be adequately informed about these inclusions, including their anatomic sites, their histologic characteristics and the knowledge that they can present in lymph nodes related to an inflammatory process or a tumour. This revision is to alert pathologist towards a group of lesions which can imitate metastatic carcinoma, and specially towards those inclusions which present together with malignant neoplasias of the female genital tract. Recently we received two cases of pelvic lymph nodes, initially diagnosed as metastatic carcinoma, and eventually found to correspond to mesothelial cell hyperplasia in one case, and to lymph node inclusions in the other.

**Key words:** Lymphnodes, ephitelial inclusiones benign, metastasis, ovary cancer adenocarcioma.

(Alvarado CI y col: *Ephitelial inclusions benign in pelvic lymphnodes: A report of two cases*. Ginec Obst Méx 2000; 68:77)

## ■ INTRODUCCIÓN

Las inclusiones celulares benignas que se presentan en los ganglios linfáticos están constituidas por un grupo heterogéneo de elementos, que pueden ser de origen mesotelial, mülleriano o neuroectodérmico, entre otros. Considerando que estas inclusiones rara vez se manifiestan clínicamente y que su detección se realiza, la mayoría de las veces, en los especímenes ganglionares obtenidos como parte de los estudios de extensión de una neoplasia maligna; es obvio que la importancia y trascendencia de su diagnóstico reside en la posibilidad de que puedan ser confundidos con una neoplasia metastásica.<sup>1</sup>

Desde este punto de vista, el reconocimiento de estas inclusiones y su diferenciación de las metástasis, en aquellos casos en los que existen antecedentes de lesiones neoplásicas, podría evitar cometer el error de sobreestimar la lesión existente. Con el fin de poder contribuir a la mejor identificación y diferenciación de estas inclusiones; a continuación se describen dos casos de inclusiones que se presentaron en los ganglios linfáticos abdominales de dos mujeres con antecedentes de neoplasias ginecológicas, que fueron interpretadas, inicialmente, como metástasis.

## ■ INFORME DE LOS CASOS

### Caso 1:

Mujer de 60 años de edad con antecedentes ginecológicos de

G:3, P:3 y patológicos de hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus.

Su padecimiento se inició con hemorragia transvaginal que ameritó legrado uterino instrumental. El estudio histopatológico del material endometrial reveló la presencia de un adenocarcinoma de tipo endometriode. En base a este diagnóstico a la paciente se le realizó una histerectomía total abdominal con salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica bilateral.

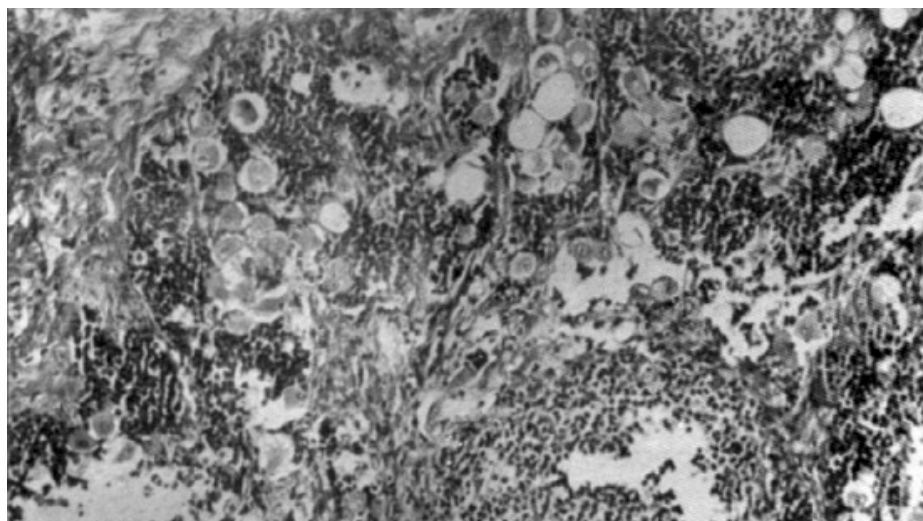
## ■ HALLAZGOS PATOLÓGICOS

El espécimen de histerectomía mostró una neoplasia endometrial constituida por glándula con arquitectura cribiforme y patrón confluyente que invadía a la pared uterina hasta su tercio medio. Los ovarios, salpinges y cervix no mostraron alteraciones histológicas significativas.

El examen histológico de los ganglios linfáticos pélvicos, mostró, en general, una arquitectura conservada de los mismos, con leve

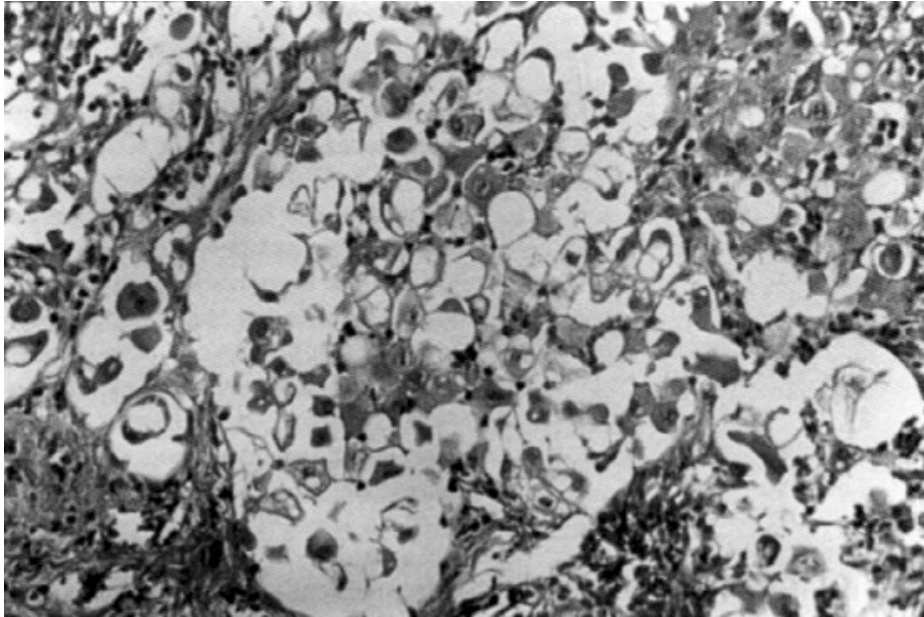
incremento de los folículos linfoides y dilatación sinusoidal. En este caso el problema diagnóstico se presentó con uno de los ganglios linfáticos pélvicos, que había sido informado, inicialmente, con metástasis y mostraba una población de células dispuestas en mantos o formando papilas, con citoplasma eosinófilo y algunas vacuolas citoplasmáticas (Figs. 1 y 2). La paciente fue canalizada a un hospital oncológico en donde se reevaluó el espécimen quirúrgico y se confirmó el diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio, pero no así el de metástasis ganglionar. En su lugar se consideró que dicha población celular correspondía a una hiperplasia de células mesoteliales. Los motivos por los que se descartó una metástasis fueron los siguientes: 1) la población celular no era similar a la neoplasia endometrial; 2) la disposición de las células era exclusivamente sinusoidal y no afectaba el parénquima ganglionar, y 3) la similitud morfológica e inmunohistoquímica de dichas células con

**Figura 1**



Endosalpingiosis de un ganglio linfático pélvico que muestra glándulas pequeñas o con dilatación quística en la zona subcapsular y cortical.

**Figura 2**



**Ganglio linfático pélvico con células mesoteliales en el espacio sinusoidal subcapsular.**

las mesoteliales. Con el fin de confirmar el diagnóstico anterior, se realizó un panel de inmunohistoquímica que incluyó marcadores para adenocarcinoma y para células mesoteliales como: AE1/AE3, CAM 5.2, ACE, EMA, B72.3 y HMBE-1-Trombomodulina, respectivamente los primeros resultaron negativos y los segundos positivos. El diagnóstico definitivo del espécimen fue de: adenocarcinoma endometriode grado histológico II con invasión hasta tercio medio de la pared uterina. Uno de cuatro ganglios linfáticos pélvicos derechos con hiperplasia de células mesoteliales y cuatro ganglios pélvicos izquierdos con hiperplasia linforreticular.

#### **Caso 2:**

Mujer de 34 años de edad con G:2, Para: 2, y sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual.

Su padecimiento se inició cuatro meses previos a su ingreso al hospital con dolor abdominal y ciclos menstruales irregulares. Un estudio ultrasonográfico pélvico reveló la presencia de una masa anexial derecha de aspecto sólido y quístico. La paciente fue programada para cirugía y se le realizó una laparotomía exploradora que confirmó la existencia de un tumor ovárico derecho. En el laboratorio de Patología se recibió para consulta transoperatoria, un espécimen que medía 8 x 4 cm y mostraba una superficie al corte de aspecto papilar con áreas sólidas. El diagnóstico histopatológico de la lesión fue de tumor seroso limítrofe. Como parte del proceso de etapificación de la lesión se tomaron múltiples biopsias peritoneales, omentectomía y resección de ganglios linfáticos ilíacos y paraórticos. El ovario contralateral se encontró normal.

#### **■ HALLAZGOS PATOLÓGICOS**

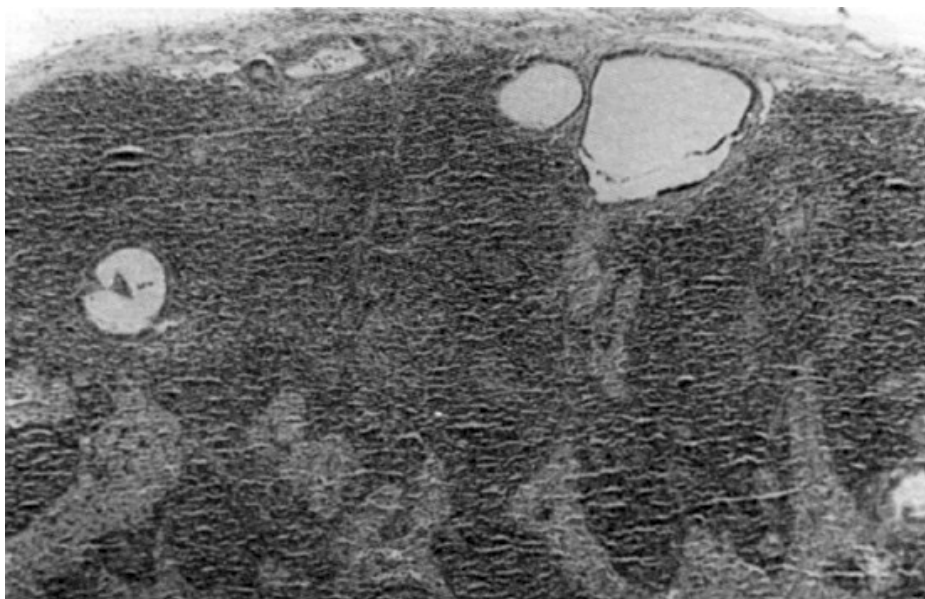
En el estudio definitivo, se analizó con mayor detalle el tumor ovárico mediante múltiples cortes seriados. La mayor parte de las áreas fueron papilares, excepto por una zona de 3 cm de diámetro en donde la lesión se tornaba sólida. Los cortes histológicos mostraron una neoplasia con arquitectura papilar, dichas papilas estaban revestidas por células cúbicas, sin atipia, con desprendimiento de pequeños grupos celulares en los espacios quísticos. Los cortes de las áreas sólidas mostraron una neoplasia más compleja, conteniendo glándulas coalescentes con invasión del estroma subyacente. El diagnóstico final de la neoplasia ovárica fue de carcinoma seroso bien diferenciado originado en un tumor seroso limítrofe.

Los cortes de epiplón y peritoneales sólo mostraron focos de inflamación crónica. La mayor parte de los cortes de los ganglios linfáticos mostraron una arquitectura conservada sin depósitos metastásicos. El problema diagnóstico se presentó con uno de los ganglios ilíacos, que mostraba varias estructuras glandulares con cierta proliferación y atipia. Inicialmente se consideró la posibilidad de una metástasis (Fig. 3); no obstante, el análisis detallado de las estructuras mencionadas mostró que éstas estaban situadas sólo en los tabiques fibrosos del ganglio sin invadir el parénquima y además estaban revestidas por epitelio similar al del endosalpinx. Con base en estas consideraciones, el diagnóstico final fue de ganglios linfáticos con focos de endosalpingiosis con atipia.

#### **■ DISCUSIÓN**

Existe un grupo heterogéneo de inclusiones ganglionares que al

**Figura 3**



**Acúmulos papilares de células mesoteliales en un ganglio linfático pélvico.**

ser confundidas con metástasis, pueden ocasionar un tratamiento erróneo o exagerado de las pacientes; por esta razón es importante tener un conocimiento detallado de las mismas.

La presencia de células mesoteliales en los ganglios linfáticos fue inicialmente informada por Brooks, *et al.*<sup>2</sup> en los ganglios mediastinales de dos pacientes con derrame pleural y pleuritis. La hipótesis que propusieron los autores para explicar este fenómeno fue la siguiente: el proceso inflamatorio de la pleura provoca la ruptura de la capa de células mesoteliales, y la liberación de algunas de ellas que a su vez pasan a los vasos linfáticos subpleurales y posteriormente a los ganglios linfáticos.

En 1998, Argani y Rosai<sup>3</sup> informaron seis nuevos ejemplos de hiperplasia de células mesoteliales en ganglios linfáticos, todos supradiaphragmáticos.

Estos autores estuvieron de acuerdo con la teoría propuesta por

Brooks, *et al.*<sup>2</sup> y consideraron también que al no encontrarse en su microambiente habitual, estas células sufren un proceso de degeneración y desaparecen finalmente del ganglio linfático; a diferencia de las células metastásicas que son viables y capaces de proliferar.

La hiperplasia de células mesoteliales también se ha informado en ganglios linfáticos abdominales. Clement, *et al.*<sup>4</sup> estudiaron a dos pacientes con tumores ováricos en las que también se realizó una disección de los ganglios pélvicos y paraaórticos como parte del proceso de etapificación. Debido a que uno o dos ganglios pélvicos mostraron hiperplasia de células mesoteliales, en ambas pacientes se planteó la posibilidad diagnóstica de un proceso metastásico.

La hiperplasia de células mesoteliales peritoneales se presenta con cierta frecuencia en relación con los tumores ováricos,<sup>5</sup> y cuando ésta es florida puede llegar a confundirse con un proceso metastásico. Por

otro lado, estas células también pueden presentarse en el líquido de ascitis; y de ser así, éstos podrían llegar a ser interpretados como positivos.

Estudios recientes<sup>6</sup> permiten establecer que de 25 a 50% de los ganglios linfáticos pélvicos están afectados por lesión en los casos de tumores limítrofes de ovario; estas cifras son exageradamente elevadas y una de las causas podría ser que se haya interpretado la presencia de las células mesoteliales como tumor seroso, ya que ambos presentan una morfología bastante parecida.

Las inclusiones müllerianas<sup>7</sup> que pueden presentarse en ganglios linfáticos son: endosalpingiosis, endometriosis y decidua. Estas constituyen el tipo de inclusiones más frecuentes en los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, y son casi exclusivas del sexo femenino.

El epitelio mülleriano primario da lugar al útero, salpinges, ovarios y tercio superior de la vagina.<sup>8</sup> El epitelio mülleriano secundario reside por fuera de estos órganos, en la cavidad pélvica. Durante la vida embrionaria el epitelio celómico da lugar a los conductos müllerianos o paramesonéfricos. Así, los focos de endosalpingiosis se originan a partir de un proceso de metaplasia del epitelio celómico.

Generalmente los tumores serosos ováricos, en especial los limítrofes, se acompañan de implantes peritoneales, así como de focos de endosalpingiosis que en este contexto representan probablemente implantes que maduraron.<sup>9</sup>

La gran mayoría de las veces los focos de endosalpingiosis no ocasionan problemas de diagnós-

tico, sin embargo, en ocasiones, pueden mostrar proliferación y atipia que complica la evaluación de los mismos; en términos generales pueden llegar a confundirse con una metástasis, sobre todo cuando dicho fenómeno se presenta en los ganglios linfáticos.

La endometriosis, por lo general, no muestra dificultades diagnósticas; encontrar glándulas y estroma similares al del endometrio nos lleva al diagnóstico. Sin embargo, en ocasiones podemos observar en tales focos todo el espectro de cambios morfológicos que se presentan en las hiperplasias endometriales. Existen informes en la literatura de quistes endometriósicos que han desarrollado hiperplasia simple o compleja, con o sin atipia; el significado de ello, en cuanto a su potencial premaligno se desconoce.<sup>10</sup>

Finalmente, es posible encontrar focos de decidua en el ovario, en el peritoneo pélvico o en los ganglios linfáticos pélvicos y periaórticos.<sup>11</sup> Los focos de decidua extrauterinos resultan de un proceso de metaplasia que sufren las células submesoteliales cuando son estimuladas por las hormonas. Este proceso podría explicar la proliferación exagerada de la decidua que se presenta después de un embarazo y que se manifiesta como focos o nódulos múltiples que se presentan en el peritoneo, así como sobre la serosa de órganos como el útero, ovario, colon, hígado, etc. A este fenómeno se le ha denominado proliferación decidual exagerada. De acuerdo con la descripción anterior no resulta difícil comprender que muchos de estos padecimientos se hayan interpretado como neoplasias malignas. El diagnóstico diferen-

cial que siempre deberá considerarse en este contexto es el de mesotelioma deciduoide.<sup>12</sup> Así, el antecedente de un embarazo, la ausencia de atipia celular y el perfil inmunohistoquímico de positividad para citoqueratina y vimentina, y negatividad para HMBE-1 y trombomodulina, nos permitirá hacer el diagnóstico diferencial entre reacción decidual y mesotelioma.

El desconocimiento de aquellos cambios morfológicos que en un momento determinado pueden llegar a simular una neoplasia (seudoneoplasias) o una metástasis (seudometástasis) nos podría llevar a establecer un diagnóstico equivocado que traería como consecuencia una etapificación exagerada de la lesión de la paciente y sobre todo, establecer un tratamiento equivocado demasiado agresivo, innecesario, o ambos.

## ■ Referencias

1. Delgado G, Chun B, Caglar H, Bapko F. *Paraortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies confined to the pelvis*. Obstet Gynecol 1977; 50: 418-23.
2. Brooks JSJ, Livolsi VA, Pietra GG. *Mesothelial cell inclusions in mediastinal lymph nodes mimicking metastatic carcinoma*. Am J Clin Pathol 1990; 93: 741-8.
3. Argani P, Rosai J. *Hyperplastic mesothelial cells in lymph nodes*. Hum Pathol 1998; 29: 339-46.
4. Clement PB, Young RH, Oliva E, Summer HW, Scully RE. *Hyperplastic mesothelial cells within abdominal lymph nodes: Mimic of metastatic ovarian carcinoma and serous borderline tumor. A report of two cases associated with ovarian neoplasms*. Mod Pathol 1996; 9: 879-86.
5. Clement PB, Young RH. *Florid mesothelial hyperplasia associated with ovarian tumors: A potential source of error in tumor diagnosis and staging*. Int J Gynecol Pathol 1993; 12: 51-8.
6. Leake JF, Rader JS, Woodruff JD, Rosenhein NB. *Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumors of the low malignant potential*. Gynecol Oncol 1991; 42: 124-8.
7. Russell JF, Lauerty CR. *Benign "Mullerian" nests in pelvic lymph node*. Pathology 1980; 31: 129-30.
8. Moore KL. *The developing human*. Editorial WB, Saunders, 1973: 212-3.
9. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. *Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features*. Cancer 1988; 62: 2212-22.
10. Seidman JD. *Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis*. Int J Gynecol Pathol 1996; 15: 1-9.
11. Covell LM, Discivillo AJ, Knapp RC. *Decidual change in pelvic lymph nodes in the presence of cervical squamous cell carcinoma during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1977; 127: 674-6.
12. Nascimiento AG, Keeney GL, Fletcher CDM. *Deciduoid peritoneal mesothelioma: An unusual phenotype affecting young females*. Am J Surg Pathol 1994; 18: 439-45.

## Efecto de los niveles de interleucina-6 intrafolicular en la secreción de estradiol y progesterona de pacientes tratadas con fertilización *in vitro* y transferencia de embriones

■ Dr. Jesús Barrón Vallejo\*, QBC Clara Corona de Lau\*, Dr. Gerardo Méndez Espinosa\*, QBP. Irene Diez Castillo\*, Dr. Samuel Karchmer Krivitzky\*, Dr. Alberto Kably Ambe\*.

### ■ RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre los niveles intrafoliculares de Interleucina-6 (IL-6) y las concentraciones séricas de estradiol y progesterona en pacientes que reciben hiperestimulación ovárica controlada. Se midieron los niveles intrafoliculares de IL-6 en 15 pacientes tratadas con fertilización *in vitro* y transferencia de embriones y fueron correlacionados con los valores séricos de estradiol y progesterona. Hubo correlación negativa entre los niveles intrafoliculares de IL-6 y el estradiol y la progesterona. Cuatro de las pacientes lograron el embarazo (tasa de embarazo 26.6%), una de ellas presentó un aborto espontáneo. Como conclusión, se establece que los niveles elevados de IL-6 en el folículo pueden ser debido a una reacción a la hiperestimulación ovárica controlada y en cierto sentido, a un mecanismo de defensa. Tomando en cuenta la reducción en los niveles de estradiol relacionados con la elevación de IL-6, es probable que exista una reducción sutil en la acción de la aromatasa por acción de la IL-6 y otras citocinas.

**Palabras clave:** Interleucina-6, citocinas, líquido folicular, fertilización *in vitro* y transferencia de embriones, aromatización.

(Barrón VJ y col: *Efecto de los niveles de interleucina-6 intrafolicular en la secreción de estradiol y progesterona de pacientes tratadas con fertilización in vitro y transferencia de embriones.* Ginec Obst Mex 2000; 68:82)

### ■ SUMMARY

The objective was to evaluate the relationship between follicular fluid levels of Interleukin-6 (IL-6) and the seric concentrations of estradiol and progesterone during controlled ovarian hyperstimulation. The levels of IL-6 were measured in follicular fluid of 15 patients undergone to *in vitro* fertilization and embryo transfer and correlated with the values of seric estradiol and progesterone. There were a negative correlation between follicular levels of IL-6 and either estradiol and progesterone. Four patients achieved pregnancy following embryo transfer (pregnancy rate 26.6%), one of them aborted. As conclusion, the increased levels of IL-6 may be a reaction to controlled ovarian hyperstimulation and probably a protective response.

According to the reduction of estradiol, there may be a subtle reduction in aromatase action by effect of IL-6 and other cytokines.

**Key words.** Interleukin-6, cytokines, follicular fluid, *in vitro* fertilization and embryo transfer, aromatization.

(Barrón VJ y col: *Effect of the follicular on interleukin-6 over secretion of either estradiol and progesterone in patients undergone to in vitro fertilization and embryo transfer.* Ginec Obst Mex 2000; 68:82)

El microambiente del folículo es esencial para el desarrollo normal del óvulo. El líquido folicular provee el medio en el que ocurre la maduración ovular y por concatenación influye en la fertilización y el desarrollo embrionario temprano.

Las citocinas son proteínas producidas principalmente por los monocitos, se consideran mediadoras de la reacción inmunológica con múltiples funciones de regulación fisiológica intracelular. Estas sustancias pueden tener algún papel en el proceso de la ovulación, así como en la fertilización y segmentación embriona-

\*Centro Especializado para la Atención de la Mujer. Hospital Angeles de las Lomas. Unidad de Reproducción Asistida.  
Correspondencia: Dr. Jesús Barrón Vallejo Hospital Angeles de las Lomas. Consultorio 280. Vialidad de la Barranca s/n.  
Valle de las Palmas. Huixquilucan. Estado de México. C.P. 52763. Teléfono: 246 9587. Fax: 246 9702.  
E-mail: ivfjesus@data.net.mx

ria. Son producidas localmente en los ovarios y actúan de forma paracrina sobre diferentes poblaciones celulares.<sup>1</sup>

Las células de la granulosa son fuente de producción y órgano blanco del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), de la interleucina-2 (IL-2) y posiblemente de la interleucina 1 (IL-1). Se ha propuesto que la interleucina 1 alfa (IL-1 $\alpha$ ), el TNF- $\alpha$  y el leucotrieno B-4 tienen alguna participación en la degradación de la pared del folículo maduro. La acción de la IL-1 y el TNF- $\alpha$  es mediada por cambios en la membrana celular y por la producción local de prostaglandinas.<sup>1-3</sup>

Además de las variaciones observadas a nivel local se ha visto que las concentraciones plasmáticas de las citocinas presentan cambios en respuesta al empleo de inductores de la ovulación. Los niveles plasmáticos de IL-1, y TNF- $\alpha$  se han encontrado elevados en pacientes en la fase aguda de la forma severa del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). Por otra parte, los valores disminuyeron cuando se presentó la mejoría clínica. En este grupo de pacientes se observó una correlación positiva significativa entre los valores hematológicos y los niveles de estradiol con las concentraciones de citocinas. Además, los valores de IL-1 e IL-8 se encontraron elevados en el líquido de ascitis obtenido de estas pacientes.<sup>4</sup>

Al realizar la búsqueda inmunohistoquímica de IL-6 en el ovario después de haber efectuado inducción de la ovulación con menotropinas, es posible detectar grandes cantidades de la citocina en células de la granulosa aspiradas y en folículos antrales. En este estudio también se encontraron elevadas las concentraciones de IL-

6 en suero y líquido de ascitis de pacientes con SHEO.<sup>5</sup>

En modelos experimentales el factor inhibidor de leucemia (LIF), por sus siglas en inglés), regula el crecimiento y diferenciación de las células embrionarias. El LIF tiene efecto benéfico sobre el desarrollo de embriones de ratón. En embriones ovinos la adición de LIF al medio de cultivo incrementa el número de blastómeras, disminuye la tasa de fragmentación embrionaria y aumenta las probabilidades de embarazo.<sup>6</sup>

En el ser humano la interleucina-11 (IL-11) ha sido detectada en el líquido folicular y se ha observado que los folículos atrésicos presentan concentraciones mayores de esta citocina. Sin embargo, no se ha dilucidado si la elevación de IL-11 es la causa o el efecto de la atresia folicular.<sup>7</sup>

Como ha sido mencionado, es probable que los niveles de citocinas y otras proteínas (v.gr. relaxina) en líquido folicular, líquido de ascitis y en sangre periférica se modifiquen en respuesta al uso de inductores de la ovulación. Por otra parte, es también posible que los efectos paracrinicos de las citocinas tengan acción local sobre la secreción ovárica de esteroides. Esto último indica la necesidad de realizar mediciones de las concentraciones intrafoliculares de las mismas. En este trabajo se evalúa la relación que existe entre la concentración intrafolicular preovulatoria de IL-6 y las concentraciones séricas de estradiol y progesterona en pacientes tratadas mediante fertilización *in vitro*.<sup>8</sup>

## ■ MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se incluyeron 15 pacientes tratadas mediante fertilización *in vitro* con

transferencia de embriones. La indicación principal para realizar el procedimiento fue la lesión irreversible de las salpinges. Este fue aprobado por el Comité de Ética de la Unidad de Reproducción Asistida del Centro Especializado para la Atención de la Mujer, Hospital Ángeles de las Lomas.

### Metodología de la fertilización *in vitro*

Las fechas para la realización de ciclos de fertilización *in vitro* se establecieron cada seis a ocho semanas. A las pacientes cuya menstruación no coincidía con los días programados se les administró acetato de noretisterona (Primolut Nor®), Laboratorio Schering Mexicana, S.A. de C.V. México, D.F.) 10 mg/día a partir de la fase lútea media del ciclo previo, o un anticonceptivo combinado (Microgynon®, Laboratorio Schering Mexicana, S.A. de C.V. México, D.F.). El medicamento se suspendió dos días después de iniciar la supresión hipofisiaria.

Las pacientes se sometieron a supresión hipofisiaria con acetato de leuprolide (Lucrin®, Laboratorio Abbott. México, D.F.). El medicamento se inició en la fase lútea media del ciclo previo a la estimulación ovárica a dosis de 1.0 mg/día por vía subcutánea. El objetivo fue producir supresión de la función ovárica (estradiol sérico < 20 pg/mL. Factor de conversión a SI 3.671). Una vez iniciada la estimulación con gonadotropinas la dosis fue disminuida a 0.5 mg/día. El análogo de GnRH se administró hasta el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana (hCG) (Profasi®, Laboratorio Serono. México, D.F.).

El desarrollo folicular se evaluó con un ultrasonido transvaginal

con transductor de 5.0 MHz (Aloka SSD-1100®, Aloka CO., LTD. Tokio, Japón) el día dos del ciclo menstrual y se tomó una muestra de estradiol sérico. Si hubo supresión ovárica se inició el protocolo de hiperestimulación que consistió en la aplicación de FSH pura (Fertinorm HP®, Laboratorio Serono. México, D.F.) 300 UI/día durante tres días y menotropinas (Pergonal®, Laboratorio Serono. México, D.F.) 300 UI/día hasta el día siete del ciclo. A partir del día ocho del ciclo se efectuaron exámenes ultrasonográficos diarios y el estradiol también se midió de manera cotidiana mediante inmunoanálisis (Laboratorio bioMérieux sa. Lyon, Francia). La variación intra e interensayo de las determinaciones de estradiol fue  $< 7.5$  y  $< 9.5\%$ , respectivamente. La dosis de menotropinas se ajustó de acuerdo con los resultados del examen ultrasonográfico y los niveles de estradiol sérico. Las menotropinas se omitieron el día de la aplicación de la hCG.

Hubo un grupo de pacientes estimuladas con FSH recombinante (rFSH) (Gonal F®, Laboratorio Serono. Bari, Italia) en ellas se efectuó supresión hipofisaria de manera idéntica al grupo anterior. El medicamento se inició el tercer día del ciclo menstrual y la dosis se ajustó de acuerdo con los resultados de la evaluación ultrasonográfica y con los resultados del estradiol sérico de manera similar a como fue hecho con la dosis de menotropinas.

La meta del protocolo de hiperestimulación ovárica controlada fue obtener un crecimiento folicular promedio de 1–2 mm/día. Una vez que se observaron tres folículos dominantes con diámetro  $\geq 18$  mm; se administraron 10 000 UI de hCG por vía intramuscular.

El día de la aplicación de la hCG se midieron mediante inmunoensayo los niveles de progesterona sérica (Laboratorio Ciba–Corning. México, D.F.); variación intra e interensayo 11.9 y 13.3%, respectivamente.

La hCG fue omitida y el ciclo cancelado si la paciente tuvo riesgo de desarrollar SHEO severo, es decir, si hubo más de 20 folículos  $\geq 10$  mm, los valores de estradiol fueron  $> 3500$  pg/mL (factor de conversión a SI 3.671).

La captura ovular fue realizada bajo sedación con propofol a dosis aproximada de 2.5 mg/kg de peso corporal (Diprivan®, ICI–Farma, División de ICI de México, S.A. de C.V.). El procedimiento se efectuó por vía vaginal mediante guía ultrasonográfica 34 a 36 horas después de aplicar la hCG. A partir de la captura ovular se administró profilaxis antibiótica con monohidrato de cefalexina (Keflex, Laboratorio Eli Lilly y Cía de México, S.A. de C.V. México, D.F.) 1 g/ vía oral cada ocho horas durante tres días. El día de la captura se obtuvieron muestras de plasma y líquido folicular que permanecen congeladas hasta su evaluación hormonal.

La transferencia de los preembriones fue realizada a 48 horas de haber practicado la captura de los óvulos.

Se realizó suplemento de fase lútea con progesterona natural por vías intramuscular, oral o mediante aplicación vaginal. En caso de embarazo, el medicamento fue suspendido al completar 12 semanas.

Para los fines del trabajo, se tomó en cuenta únicamente la existencia de embarazos clínicos. Éstos fueron definidos como aquellos en los cuales la fracción beta de hCG en suero fue positiva ( $> 25$  mUI/mL, factor de conversión a SI

1.0) (1er. Standard Internacional de referencia, 75/537. Laboratorio Ciba–Corning. México, D.F.), cuya variación intra e interensayo fue  $< 5.0$  y  $< 8.5\%$ , respectivamente. Además de la detección de actividad cardíaca fetal por medio de ultrasonografía transvaginal.

### **Recolección y preparación del líquido folicular**

Se usó líquido folicular sin datos evidentes de contaminación sanguínea. La cantidad de líquido recolectado varía de una paciente a otra y el volumen depende principalmente del número de folículos que se desarrollaron en respuesta a uso de las gonadotropinas. El líquido fue centrifugado a 20 g durante 10 minutos. Se obtuvo el sobrenadante y fue congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta efectuar el ensayo de laboratorio.

### **Medición de Interleucina-6**

La determinación de interleucina-6 en líquido folicular se realizó mediante inmunoanálisis fotométrico usando un estuche comercial (Laboratorio Boehringer–Mannheim. Mannheim, Alemania) con variación intra e interensayo  $< 8.0$  y  $< 15.0\%$ , respectivamente (1er. Standard Internacional de referencia, 89/548). La sensibilidad del ensayo es de 10 a 1000 pg/mL. Este estuche detecta sólo IL-6 humana, tanto natural como recombinante, no da reacción cruzada con otras citocinas.

### **Validación de los datos**

Para el análisis estadístico fue creada una base de datos en un programa comercial para computadora personal D–Base Borland® versión 5.0 para Windows®. Se emplearon técnicas de estadística descriptiva y correlación lineal de Pearson. Los valores de estradiol sérico se pre-

sentan como promedio  $\pm$  error estándar. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## ■ RESULTADOS

Los datos demográficos y los exámenes hormonales basales de las pacientes son presentados en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Se analizaron los líquidos foliculares de 15 pacientes tratadas mediante fertilización *in vitro*.

Los valores y el área bajo la curva de estradiol sérico se observan en las figuras 1 y 2, respectivamente.

Los valores de progesterona preovulatoria fueron de  $1.3 \pm 0.5$  ng/mL. La relación molecular preovulatoria de progesterona del estradiol fue de 0.45 moléculas de progesterona por cada molécula de estradiol.

Con excepción de los días nueve y 11, una vez iniciado el protocolo de hiperestimulación ovárica controlada se observó correlación negativa entre los valores cotidianos de estradiol sérico y la concentración intrafolicular preovulatoria de IL-6. Hubo correlación negativa  $R = -0.27$ ,  $R^2 = 0.07$  entre las concentraciones séricas de estradiol el día de la administración de la hCG y los niveles intrafoliculares de IL-6 (Fig. 3).

Por otra parte, se observó correlación negativa entre las concentraciones séricas preovulatorias de progesterona y los niveles intrafoliculares de IL-6 ( $R = -0.20$ ,  $R^2 = 0.04$ ; Fig. 4). Cuando se tomaron en cuenta sólo pacientes con valores de progesterona preovulatoria  $\leq 1.0$  ng/mL, hubo una correlación francamente negativa  $R = -0.77$ ,  $R^2 = 0.59$ .

Se obtuvieron en promedio  $10.8 \pm 6.5$  óvulos por paciente, el grado de maduración de los mismos se

**Tabla I**

Características demográficas de las parejas incluidas en el estudio

| Edad de la paciente (Años) | Edad del cónyuge (Años) | Duración de la esterilidad (Años) | Peso (kg)      | IMC kg/m <sup>2</sup> |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------|
| 32.1 $\pm$ 1.7             | 33.6 $\pm$ 3.3          | 5.6 $\pm$ 4.0                     | 62.6 $\pm$ 9.5 | 25.1 $\pm$ 3.6        |

**Tabla II**

Exámenes hormonales basales

| FSH (mUI/mL)  | LH (mUI/mL)   | Estradiol (pg/mL) | Prolactina (ng/mL) |
|---------------|---------------|-------------------|--------------------|
| 5.7 $\pm$ 2.1 | 5.2 $\pm$ 3.7 | 82.9 $\pm$ 71.9   | 21.6 $\pm$ 7.7     |

**Figura 1**

Valores de estradiol sérico

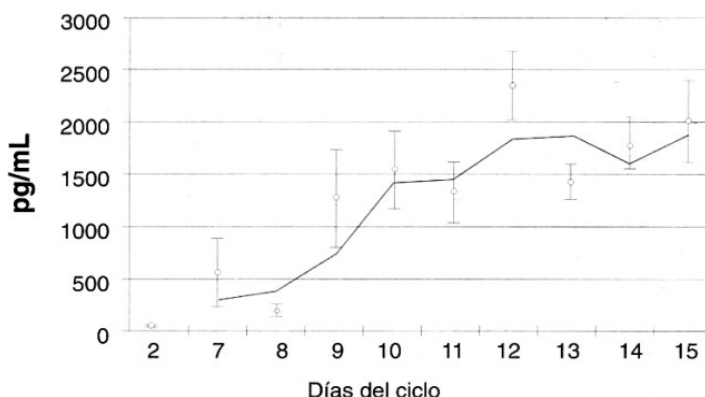
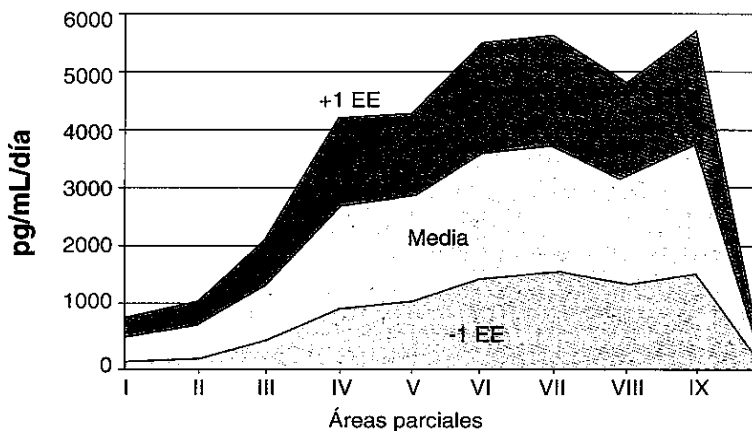


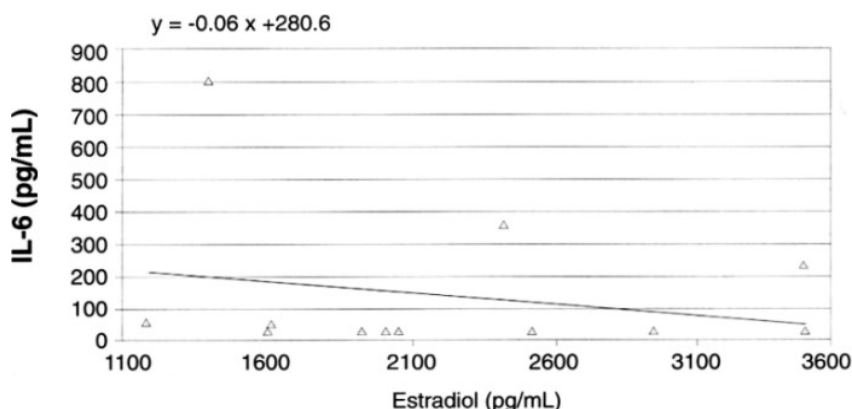
**Figura 2**

Área bajo la curva de estradiol sérico



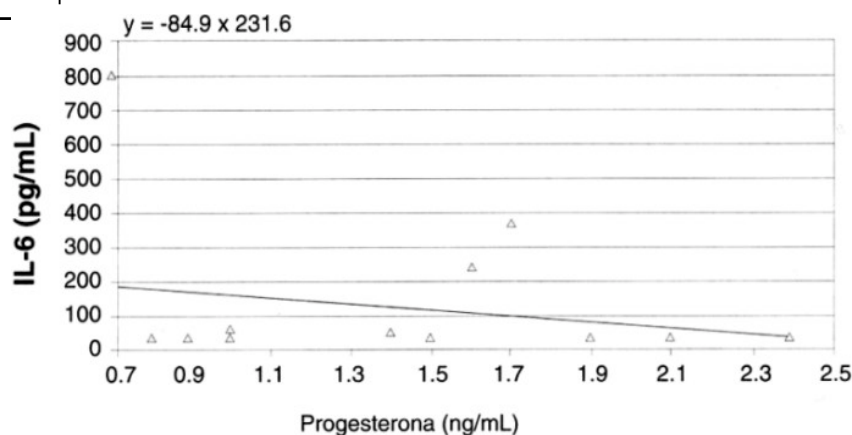
### Figura 3

Relación entre las concentraciones intrafoliculares de IL-6 y el estradiol sérico preovulatorio



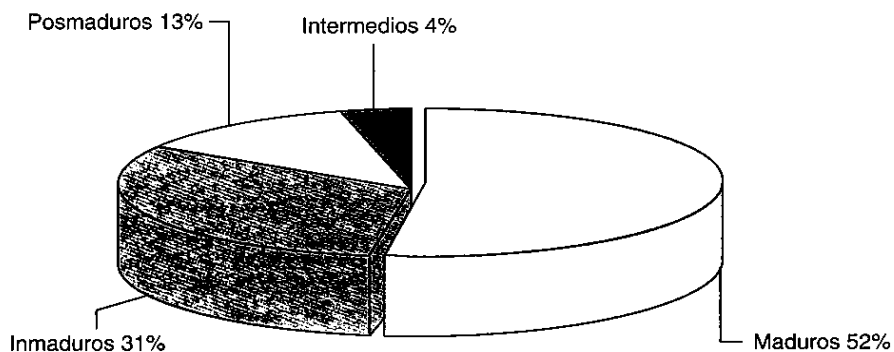
### Figura 4

Relación entre las concentraciones intrafoliculares de IL-6 y la progesterona sérica preovulatoria



### Figura 5

Grado de maduración de los oocitos obtenidos



observa en la figura 5. La tasa de fertilización fue de  $70.2 \pm 26.1\%$  y la tasa de embarazo clínico de 26.6%. El número de preembriones transferidos fue de  $4.5 \pm 1.7$ . La calidad y el número de blastomas de los preembriones transferidos a las pacientes incluidas en el estudio se presentan en las figuras 6 y 7.

Con respecto a la evolución de los embarazos, dos pacientes tuvieron gestaciones únicas con productos llevados a casa, otra tuvo un aborto espontáneo del primer trimestre y la otra se encuentra actualmente en el segundo trimestre del embarazo.

### ■ DISCUSIÓN

Las citocinas son péptidos mediadores de la respuesta inmunológica y del proceso de curación secundario al trauma. Recientemente se ha establecido que pueden tener diversos efectos en la producción humana.

La fisiología ovárica es sumamente compleja. Habitualmente las descripciones simplistas se enfocan a mencionar las interacciones entre hipotálamo, hipófisis y ovario, sin embargo, poco se estudia el sistema de regulación paracrina de la gónada femenina.

Actualmente se sabe que existe una población constante de leucocitos dentro del ovario y hay gran interés sobre la secreción de múltiples sustancias inmunorreguladoras, quimiotácticas y factores de crecimiento a nivel ovárico.<sup>9</sup>

Los niveles elevados de LH en fase folicular tienen posiblemente efecto deletéreo sobre la fertilización, implantación y el embarazo temprano. Este fenómeno de luteinización prematura ocasiona expansión precoz del cumulus, disgregación de uniones intracelulares y progresión de la meiosis.<sup>10</sup>

En un informe previo se ha determinado que las concentraciones intrafoliculares de Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) están incrementadas en pacientes con luteinización prematura. Este aumento en los niveles de IL-1 $\beta$  parece ser causado por su producción en macrófagos y células de la granulosa luteinizadas.<sup>11</sup>

En el estudio mencionado se observó que las concentraciones intrafoliculares de progesterona se encontraban disminuidas en pacientes con luteinización prematura. Una posible correlación fisiológica es que la elevación de IL-1 $\beta$  represente un mecanismo de regulación paracrina intragonadal en respuesta a la liberación precoz de LH.<sup>11</sup>

En animales de experimentación ha sido observado que la IL-1 modula la función de las células de granulosa, inhibiendo la secreción de progesterona tanto basal como estimulada por LH.<sup>12</sup>

El hecho que los niveles de IL-6 en suero y líquido de ascitis estén elevados en pacientes con SHEO puede ser sólo un parámetro del grado de estimulación de la paciente, pero no reflejan las condiciones que se encuentran en el microambiente folicular.

De acuerdo a los resultados del presente estudio, se notó una correlación negativa entre la respuesta ovárica y las concentraciones intrafoliculares de IL-6 en pacientes tratadas con fertilización *in vitro* convencional.

Se ha mencionado previamente que los ovarios sometidos a la acción de las menotropinas presentan una intensa tinción inmunohistoquímica para IL-6. Es probable que ésta, además de ser un reflejo de la respuesta ovárica de la paciente, también indique la participación de un mecanismo de regulación intragonadal que

**Figura 6.**

Calidad de los embriones transferidos.

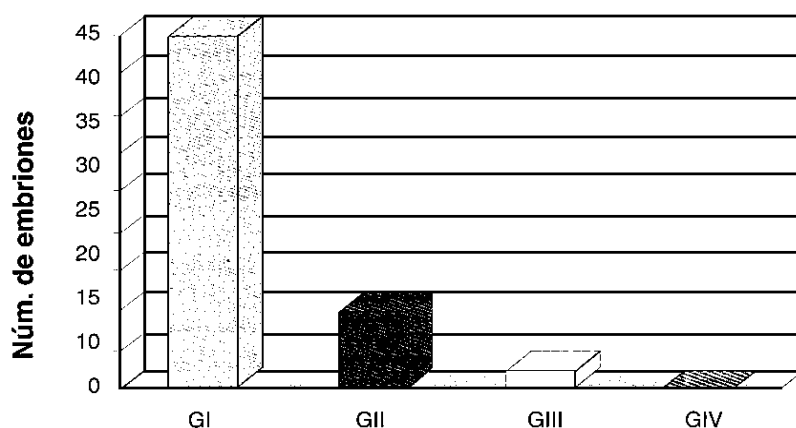
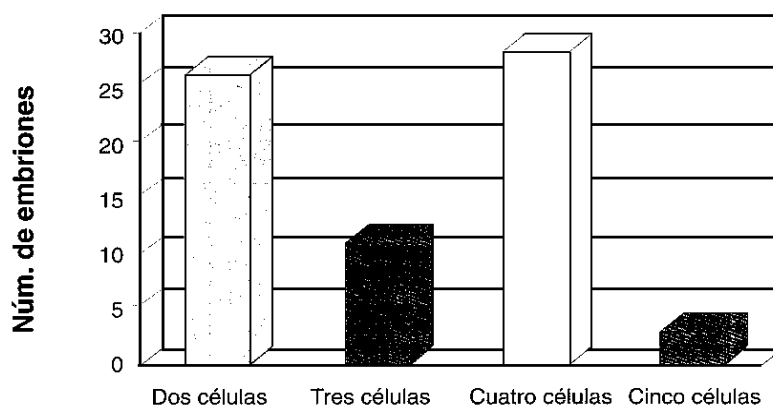


**Figura 7**

Número de células en los embriones transferidos.



intenta contrarrestar la producción suprafisiológica de esteroides.

En el presente estudio la relación negativa entre los valores de estradiol sérico durante el protocolo de hiperestimulación ovárica controlada y los valores intrafoliculares de IL-6 da indicios de un fenómeno de control semejante al descrito para la IL-1 $\beta$ .

Intrafolicularmente se ha visto que la actividad de IL-1 $\beta$  está asociada con concentraciones reducidas de estradiol cuando existen datos de luteinización prematura.

Hasta hoy, la producción de estradiol es el mejor marcador bioquímico de la actividad de las células de la granulosa, por lo anterior se puede pensar que la liberación prematura de LH puede ocasionar un proceso sutil de atresia progresiva. Es sólo una consideración teórica pensar que el posible efecto negativo de la IL-6 intrafolicular sobre la producción de estradiol y progesterona sea otro sistema de control local del ovario que es estimulado con dosis altas de gonadotropinas hipofisarias.<sup>11</sup>

El TNF- $\alpha$  puede atenuar la respuesta folicular a las gonadotropinas hipofisiarias. Incluso se ha pensado que este factor de crecimiento quizás sea la pieza clave de este proceso de regularización intrafolicular. Es probable que la población de leucocitos residentes en el ovario produzca el TN- $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y la IL-6 que forman parte de

un complejo paracrino similar a la aromatasa que modula la acción de las gonadotropinas.

El significado fisiológico de las interleucinas y otras citocinas en la reproducción necesita aún de la compresión de múltiples mecanismos fisiológicos. En este trabajo se han presentado los resultados de la correlación entre la concentración

intrafolicular de IL-6 y los niveles séricos de estradiol y progesterona. El papel regulador de las citocinas y los factores de crecimiento sobre la fisiología del ovario en condiciones normales y en estados de hiperestimulación ovárica controlada está todavía siendo explorado y representa un campo extenso de estudio.

## ■ REFERENCIAS

1. Bili H, Tarlatzis BC, Daniilodis M, Fleva A, Bontis J, Tourkantonis A, Mantelenakis S. *Cytokines in the human ovary: Presence in follicular fluid and correlation with leukotriene B4*. J Assist Reprod Genet 1998; 15: 93-98.
2. Tabibzadeh S. *Cytokines and the hypothalamic-pituitary-ovarian-endometrial axis*. Hum Reprod 1994; 9: 947-967.
3. Orvieto R, Genazzani AR, Petraglia F, Schwartz A, Shelef M, Ben Rafael Z. *Interleukin-2 production by cultured human granulosa cells*. Int J Fertil Womens Med 1997; 42: 297-300.
4. Abramo Y, Schenker JG, Lewin A, Friedler S, Nisman B, Barak V. *Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome*. Hum Reprod 1996; 11: 1381-1386.
5. Loret de Mola JR, Flores JP, Baumgardner GP, Goldfarb JM, Gindlesperger V, Friedlander MA. *Elevated interleukin-6 levels in the ovarian hyperstimulation syndrome: ovarian immunohistochemical localization of interleukin-6 signal*. Obstet Gynecol 1996; 87: 581-587.
6. Arici A, Oral E, Bahtiyar O, Engin O, Seli E, Jones EE. *Leukaemia inhibitory factor expression in human follicular fluid and ovarian cells*. Hum Reprod 1997; 12: 1233-1239.
7. Branisteanu I, Pijnenborg R, Spiessens C, Van der Auwera I, Keith JC Jr, Van Assche FA. *Detection of immunoreactive interleukin-11 in human follicular fluid: correlations with ovarian steroid, insulin-like growth factor I levels, and follicular maturity*. Fertil Steril 1997; 67: 1054-1058.
8. Kistiansson P, Svärdsudd K, Von Schoultz B, Wramsby H. *Supraphysiological serum relaxin concentration during pregnancy achieved by in vitro fertilization is strongly correlated to the number of growing follicles in the treatment cycle*. Hum Reprod 1996; 11: 2036-2040.
9. Adashi EY. *The potential relevance of cytokines to ovarian physiology: the emergent role of resident ovarian cells of the white blood cell series*. Endocrinol Rev 1990; 11: 454-464.
10. Epigg JJ. *The role of serum FSH stimulated cumulus expansion by mouse oocyte-cumulus cell complexes in vitro*. Biol Reprod 1981; 22: 629-633.
11. Chen HF, Ho HN, Chen SU, Chao KH, Lin HR, Huang SC, Lee TY, Yang YS. *Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) is increased in the follicular fluids of patients with premature luteinization*. Am J Reprod Immunol 1995; 34: 356-362.
12. Fukuoka M, Mori T, Taii S, Yasuda K. *Interleukin-1 inhibits luteinization of porcine granulosa cells in culture*. Endocrinology 1988; 122: 367-369.