
VIII Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia 26 al 30 de octubre de 1998 Conferencia Magistral “La filosofía, la bioética y el ginecólogo”

Siempre que en una reunión médica se anuncia un tema sobre Filosofía, Ética o Deontología, el posible auditorio se resiste a asistir. Dejar trabajo, los compromisos y sacrificar una suma más o menos importante de dinero, solamente encuentra justificación si se asiste a escuchar un avance terapéutico realmente importante o se aprende y actualiza alguna técnica quirúrgica de interés particular.

Tal parece que la Ética ya no le interesa a nadie.

Por otra parte, el que toma el riesgo de abordar un tema ético en una asamblea médica, puede caer en el error de querer exponer una prédica dogmática que aburre e incomoda. El auditorio, al escuchar al orador, igual que cuando atiende la disertación de un experto que todo lo sabe, personifica la doctrina en la voz del que habla y si éste no despide aunque sea un leve olor a santidad, por lo menos debe ser un profesional íntegro que viva y actúe conforme a lo que está diciendo.

Es ya una costumbre que en nuestros congresos nacionales, el Presidente en torno de la Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, pronuncie un discurso que, en este caso, ni con mucho puede designarse Conferencia Magistral. Héme aquí cumpliendo con este compromiso con gusto y alegría aunque no sé si mi capacidad me permita hacerlo con sabiduría.

“Filosofía est ciencia rerum” decían los antiguos en latín clásico. La Filosofía es la ciencia de las cosas, de todo lo que pensamos y de todo lo que hacemos, de nuestro quehacer profesional, familiar y ciudadano, durante la actividad y en los ratos de descanso, como decían los griegos, en el ocio y en el negocio. La Filosofía forma pues la esencia de la vida misma.

Alguien dijo alguna vez: “Pienso luego existo”. El que razona toma conciencia de sus actos: los planea, los valora antes de ejecutarlos y cuando los realiza encuentra el placer y la satisfacción. No es como el que siente el peso inexorable de una acción no planeada, a veces rechazada y que por ligereza o descuido la ejecuta. Peor aún, cuando por obligación se tiene que realizar algo en lo que no se está de acuerdo o cuando los fines de la acción se apartan de conseguir el bienestar, la salud, o la felicidad. Allí es donde radica la libertad que produce satisfacción y que sustenta la personalidad firme y confiada de un profesional.

El quehacer médico tiene un campo de ejecución especial: el organismo humano o mejor, el hombre. El hombre no es un conjunto de complicadas estructuras histológicas que funcionan de acuerdo a reacciones físico-químicas. La salud dependería entonces de la integración entre la estructura anatómica y la función. La función

quedaría supeditada a los descubrimientos científicos apoyados en las hipótesis experimentales. Pero inexorablemente, la ciencia que gobierna los fenómenos y la tecnología que nos los muestra constituyen el apoyo indudable e insustituible de nuestra profesión. Pero el hombre, decíamos, no es solamente eso. El hombre tiene conciencia, pensamiento y voluntad.

El hombre enfermo o en este caso, la mujer enferma, es nuestro campo de acción. Este nuevo elemento que ahora se añade a nuestro razonamiento es la enfermedad.

En una concepción sencilla, la enferma es una persona que necesita ayuda. El médico es quien puede y quiere proporcionarla. La modalidad de esta acción reconoce una variabilidad muy amplia pero dentro de un marco efectivo y lícito, la enferma no puede cambiar su enfermedad pero el médico sí puede variar o matizar en muchas formas su acción profesional. El principio implícito en esta acción estará orientado a buscar la recuperación de la salud, a mantenerla o a aconsejar medidas para prevenir la enfermedad. “Primum non nocere” reza otro adagio clásico en Medicina: Primero no dañar.

Dentro de este marco de relación estrecha entre el médico y la paciente es en donde surge precisamente la Ética. La acción médica revestida de Ética necesariamente se apoya en el concepto de realizar lo útil, lo bueno, lo saludable y por qué no,

lo bello. Por razón lógica debe evitar lo nocivo, lo perjudicial y por supuesto lo que no cumpla con el fin que se persigue. ¿Cabrían algunos otros razonamientos para legitimar la preocupación que debe tener el médico acerca de los planteamientos éticos? Para mí éstos serían suficientes.

La Bioética que ocupa una buena parte de las publicaciones médicas contemporáneas podría parecer algo novedoso. Sin embargo las preguntas que plantea acerca del hombre, las enfermedades y la acción médica son las mismas de ayer y probablemente idénticas a las que se hagan los clínicos de futuras generaciones. En el terreno de la Bioética se asienta bien que la moralidad no puede oponerse a la legalidad y que cuando se opone, se recurre equivocadamente al permisivismo. Haciendo uso de esos permisos frecuentemente se agreden las leyes naturales alegando que se trata de un caso de excepción. Los casos de excepción son tan frecuentes que ya los comunes resultan excepcionales.

Otra falacia que a menudo se contempla es la relacionada a los avances tecnológicos. Para ejecutar una acción médica basta que técnicamente pueda ser llevada a efecto ya que la tecnología de punta se entiende como el mayor de los progresos humanos. Si el médico no tiene conciencia de que tiene conciencia y no piensa que piensa ¿Cómo puede usar el razonamiento ético en la toma de sus decisiones de acuerdo a su conciencia?

Señalaremos algunos ejemplos que pueden ilustrar los razonamientos anteriores. El uso de los equipos de ultrasonido se considera en la actualidad como una práctica corriente dentro de la Gineco-Obstetricia. Es casi ya una parte

más del equipo habitual del consultorio. Sin embargo en varias publicaciones recientes se menciona el hecho de que frecuentemente se usa mal: se indica rutinariamente en la consulta prenatal pero rara vez se cumple con la requisitoria de un estudio prenatal completo y confiable, diagnosticando embarazos con fetos sin alteraciones y que pasaron por alto sindactilias, disimetrías en la inserción de los pabellones auriculares, disgenesias del sacro, cardíacos o defectos en el cierre del tubo neural. Muchos médicos están más preocupados por mostrar en el monitor la imagen del bebé que de prescribir el ácido fólico necesario para evitar anomalías congénitas del tubo neural. Constantemente presenciamos los diagnósticos erróneos de ovarios poliquísticos o los de úteros con fibromiomas de pequeños elementos que sin corresponder a ninguna patología real son motivo de intervenciones quirúrgicas necesariamente inútiles y mutilantes. El seguimiento de la maduración folicular en los casos de esterilidad anovulatoria puede tener muy poca confiabilidad si no se dispone de un transductor endovaginal. El recurso ahí está, a la mano y el que haga la inversión, debe capacitarse adecuadamente para atender con responsabilidad el servicio que ofrece.

Otro ejemplo no tan raro de observar es el del consejo quirúrgico en patología ginecológica que no lo amerita y peor aún, la intervención quirúrgica debe ejecutarse con urgencia porque de otra manera existe la amenaza de una neoplasia maligna. A la honradez aunada a la capacidad científica, la Bioética las considera como simbolismos culturales para cumplir con justicia el trabajo profesional pero el engaño, basado únicamente en una si-

tuación profesional y explotando la ignorancia del que deposita integralmente la confianza, la salud y muchas veces los recursos que no se tienen, cae dentro de la más denigrante actitud que va contra la justicia, la autodeterminación, el respeto y la más elemental dignidad humana.

La práctica de la operación cesárea se ha elevado a cifras que en algunos centros hospitalarios rebasan el 50% y aunque la morbilidad y mortalidad neonatal ha disminuido, las cifras de mortalidad materna permanecen sin modificaciones sustanciales.

En materia de Biología de la Reproducción y Reproducción Asistida los avances han sido tan rápidos que da la impresión de que los códigos de Bioética y de Deontología Médica no han alcanzado el ritmo del progreso.

En el campo de otras aportaciones al avance médico, como serían los logros de la Ingeniería Genética, el descubrimiento de nuevos psicofármacos y el trasplante de órganos, se ha planteado la necesidad de elaborar una nueva codificación bioética.

Indudablemente que estas situaciones han sembrado confusión y en la actualidad se observan dos tendencias: las de los que acordes al indiscutible progreso de la Medicina esperan y proponen una nueva codificación: un nuevo código en Bioética. Otros, por el contrario, demasiado afincados en los textos tradicionales rechazan sin más cualquier innovación a este respecto. Entre unos y otros, conservadores e innovadores, el médico ha de pronunciarse y ha de hacerlo siempre a favor de la libertad del pensamiento y del respeto a la paciente. Por mucha que sea la confusión actual sobre ciertas

cuestiones éticas, ningún médico puede renunciar a emitir decisiones en el ejercicio de su profesión y éstas deben estar bien fundamentadas tomando por un lado el respaldo de un profundo conocimiento de la ciencia médica y por otro lado los sabios consejos de la Ética. ¿Innovación o inmovilismo? Tanto daño se podría hacer por rechazar los criterios deontológicos tradicionales como por oponerse también "a priori" a los criterios bioéticos innovadores. En Bioética nada es viejo ni nada nuevo: todo depende del criterio de fundamentación de un juicio que no debe olvidar que en última instancia busca el beneficio del hombre.

El Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras ha elaborado un nuevo Código de Ética en 1998 y que consta resumidamente de cinco diferentes grupos o categorías de problemas:

1) La relación médico-paciente. Como acción medular en la actuación médica debe tenerse siempre y en primer lugar el bienestar de la paciente y el gineco-obstetra debe preocuparse por proporcionarle una eficiente atención médica.

2) La conducta del médico en su práctica. El médico debe poseer conocimientos y experiencia siempre al día, a la altura de los servicios que él proporciona. Cuando se vea impedido en su práctica por enfer-

medad o toxicomanía, debe ser removido inmediatamente ya que en estas condiciones disminuye su capacidad de juicio.

3) Conflictos de intereses. Cualesquiera que sean, siempre deben ser antepuestos los de la paciente. En aquellos casos cuya solución no parezca posible se buscará la manera de que otro médico se haga cargo de la paciente. Los profesionales deben estar atentos de no inmiscuirse en promociones comerciales tanto de medicamentos como de servicios asistenciales.

4) El gineco-obstetra debe fomentar las relaciones y cooperar profesionalmente con otros médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud.

5) Responsabilidades Sociales. Participar en los programas generales de Salud de la comunidad e intervenir activamente en la salud pública. Los médicos gineco-obstetras no podrán proporcionar dictámenes legales en asuntos que no conozcan a la perfección y resultaría totalmente fuera de ética aceptar compensaciones derivadas por asuntos de litigio.

Es muy común escuchar que "el médico cura a veces, alivia otras y consuela siempre". La vocación médica se afianza cada día con el ejercicio pero también cada día reconoce limitantes. La práctica profesional debe colocar al ejerci-

tante en un plano espiritual superior al material. Debe comprender que no todo está en nuestras manos, a pesar de la tecnología de punta y que por esta razón debemos tender hacia la excelencia y trabajar lo más cercanamente posible a ella. Tal vez así comprendamos porqué dentro de la cultura antigua y siguiendo esta tendencia hacia la excelsitud, un pueblo construyó en la cima de un monte de roca, de 156 metros de altura, un templo dedicado a Atenea Partenos, de marmol pentélico y de estilo dórico. El Partenón fue construido para que sirviera como símbolo de la victoria de los griegos sobre los persas y como reconocimiento por la libertad que les había proporcionado su diosa protectora: Atenea.

¿Cuál es la excelsitud a la que nuestra profesión médica debe tender? Ya lo dijimos al principio y lo hemos venido repitiendo: la justificación de nuestro quehacer profesional es el hombre, lograr su bienestar, su salud, su alegría. Esto justifica cualquier esfuerzo y expresa la mejor remuneración que va a fortalecer nuestra paz interior. "Donde quiera que se ame el arte de la medicina, se ama también a la humanidad". (Platón).

Dr. José Antonio Sereno Colón
Morelia, Mich., 11 de Octubre
de 1998.

Respuesta de los macrófagos fetales en placentas de pacientes embarazadas VIH-1 positivas con tratamiento y sin tratamiento antiretroviral

■ Dra. Hilda Villegas Castrejón; Dra. Josefina Mayón González; Biol. Yuriria Paredes Vivas; Dr. Samuel Karchner K.

■ RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue examinar la respuesta celular de macrófagos placentarios en embarazadas seropositivas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) tratadas con zidovudina (AZT) y didanosina (ddi). Se estudiaron 28 mujeres embarazadas que se dividieron en cuatro grupos de siete personas cada uno; el grupo testigo, el grupo de mujeres seropositivas sin tratamiento, el grupo al que se le administró AZT y el grupo que recibió AZT y ddi. Los dos últimos grupos recibieron el medicamento desde el segundo trimestre de su embarazo. Especímenes placentarios fueron obtenidos inmediatamente después del parto y se procesaron de acuerdo a las técnicas habituales para microscopía electrónica. Se examinaron 150 vellosidades coriónicas de cada placenta en cortes semifinos para determinar el número de células de Hofbauer en cada grupo. El análisis ultraestructural se hizo en un microscopio Carl Zeiss EMC 10. Se analizó la vía de nacimiento de los productos así como su peso. El grupo control presentó un promedio de 26 células de Hofbauer, las

mujeres seropositivas sin tratamiento antiretroviral el promedio fue de 115, el grupo de pacientes que recibieron solamente AZT el promedio fue de 65 y las pacientes que recibieron una terapia combinada AZT y ddi el promedio celular fue de 44. Ultraestructuralmente se pudo observar que los lisosomas en macrófagos fetales disminuían considerablemente cuando la paciente recibía dos medicamentos; que éstos aumentaban en número y tamaño en las pacientes seropositivas sin tratamiento, en este grupo fue posible identificar partículas semejantes a virus en los macrófagos, actualmente dos productos son VIH-1 seropositivos. No se encontraron diferencias en el peso de los productos en los cuatro grupos, ni malformaciones congénitas en los neonatos que pudieran atribuirse a la infección o al tratamiento antiretroviral. Nuestro análisis sugiere que el uso de medicamentos antiretrovirales suprimen la replicación viral, por lo tanto existe una respuesta significativa en el número y tamaño de las células de Hofbauer. La administración de dos medicamentos es más efectiva en la respuesta inmune celular.

(Villegas C. H., y col. Respuesta de los macrófagos fetales en placentas de pacientes embarazadas VIH-1 positivas con tratamiento y sin tratamiento antiretroviral. Ginec Obst Mex 1999; 67: 196)

■ SUMMARY

We studied the cellular answer of placental macrophages in pregnant women seropositive to the virus of human immunodeficiency (VIH-1) treated with zidovudine (AZT) and didanosine (ddi). Twenty eight pregnant women were studied; there were four groups of seven patients each: The control group; the group with seropositive women without treatment; the group given AZT, and the group that received AZT and ddi. Placental specimens were obtained immediately after delivery. One hundred and fifty chorionic villus samples of cells. The control group showed an average of 26 Hofbauer cells; the seropositive women without antiretroviral treatment, was 115; the patients who received only AZT, the average was 65; and the ones who received a combine therapy AZT and ddi, cellular average was 44. There were no differences in the weight of the products in all the groups, nor congenital malformations in the

newborns. The use of medication antiretroviral suppress viral replication, and so, there is a significant answer in the amount and size of Hofbauer cells. The administration of two medicaments is more effective in the cellular immune answer.

(Villegas C. H., y col. Answer of fetal macrophages in placentas of patients who are pregnant VIH-1 positive with treatment and without treatment, antiretroviral. Ginec Obst Mex 1999; 67: 196)

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) puede ser transmitido al feto y las prevalencias más altas se encuentran en África en donde 20% a 30% de las mujeres están infectadas.¹ La literatura sugiere que el riesgo de transmisión puede ser durante el embarazo o en el momento del parto con una frecuencia de 12.9% a 65%,^{2,3} sin embargo, estas cifras varían de acuerdo al país. En los últimos años la prevalencia ha disminuido considerablemente con la salida al mercado de medicamentos que inhiben la replicación del virus.

Es importante señalar que en infecciones virales la placenta juega un papel vital.⁴ Muchos tipos de infecciones producen cambios placentarios, pero en otras es difícil probar un daño. En el caso de infecciones por virus la lesión placentaria va a depender del tipo de virus, como por ejemplo en el *Herpes simplex* la placenta puede presentar desde una villitis hasta una necrosis de las membranas,⁵ en infecciones por citomegalovirus el sincitiotrofoblasto y el estroma tiene depósitos de calcificaciones además de una villitis.^{6,7} Estas alteraciones también se pueden

observar en infecciones por sarampión.⁸

El sincitiotrofoblasto de la placenta juega un papel muy importante en la patogenia de las infecciones, ya que permite el paso de partículas virales.^{9,10} El VIH-1 es capaz de cruzar la barrera placentaria y los mecanismos por los cuales penetra pueden ser por endocitosis o fagocitosis.

Es bien conocido que la placenta al igual que otros órganos tiene en su estroma macrófagos de origen fetal, estos se conocen como células de Hofbauer, su número y tamaño varían de acuerdo a la edad gestacional, sin embargo, cuando existe un proceso infeccioso se puede observar una hiperplasia e hipertrofia de estos macrófagos. En el caso de una infección por el VIH-1 las células de Hofbauer se incrementan considerablemente no sólo en tamaño y número sino con un aumento de los lisosomas, otra característica es la presencia en el citoplasma de partículas virales.¹¹

Las células de Hofbauer en su superficie expresan moléculas de la clase II del MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) como son: la molécula CD4⁺ y receptores Fcγ RI, Fcγ RII, Fcγ RIII implicados en la protección por fagocitosis.¹²⁻¹⁵

Entre las funciones básicas de las células de Hofbauer se describe la endocitosis y fagocitosis de tipo específica o inmune e inespecífica o no inmune, mediadas o no por receptores,¹⁶ las funciones fagocíticas de los macrófagos de la placenta humana pueden también contribuir a la protección del feto en las infecciones antenatales.¹⁵ La endocitosis mediada por receptores de superficie ante la presencia de su ligando se dispara, estas células pueden ingerir microorganismos, virus, desechos celulares, cuerpos

extraños, proteínas desnaturizadas, complejos inmunes, etc. Esto proporciona una protección adicional contra la invasión microbiana, la mayoría de los microorganismos son destruidos por mecanismos microbicidas, pero es digno de notar que algunos de los patógenos que se transmiten de la madre al feto son intracelulares y no experimentan la digestión, por lo que pueden multiplicarse o replicarse dentro del fagocito, como sucede con: listeria, toxoplasma y virus. De esta manera el macrófago puede jugar un papel importante en la transmisión del VIH-1 de la madre al embrión-feto.¹⁶

Las células de Hofbauer son muy numerosas en las placentas inmaduras y al aumentar las semanas de gestación van disminuyendo en una placenta normal, en el caso de las infecciones es bien conocido su incremento y en otros padecimientos como lo informó Fox¹⁷ en el estudio realizado en placentas de embarazos normales y complicados (toxemia, diabetes mellitus, hipertensión e incompatibilidad Rh) en el que realizó un conteo de células de Hofbauer en las vellosidades coriónicas y demostró que en el embarazo normal éstas disminuyen al avanzar la edad gestacional y en los embarazos complicados se incrementan de manera proporcional al grado de la lesión. No existe ningún otro estudio cuantitativo y/o cualitativo en relación a la respuesta de las células de Hofbauer en estados infecciosos, particularmente en la infección por VIH-1, ni en la respuesta de los macrófagos fetales al tratamiento con antiretrovirales.

Objetivo realizar un análisis cuantitativo y cualitativo de la respuesta de los macrófagos fetales en placentas de pacientes VIH-1 posi-

tivas sin tratamiento y con tratamiento antirretroviral y comparala con el conteo de células de Hofbauer en las vellosidades coriónicas libres o terciarias de placentas normales para establecer si existen efectos de esta terapia antirretroviral que modifiquen las características morfológicas de las células de Hofbauer.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 28 placentas que correspondieron a cuatro grupos, cada grupo estuvo formado por siete casos. El primer grupo integrado por pacientes que cursaron un embarazo normal a término. El segundo grupo se formó por embarazadas seropositivas al VIH-1 sin tratamiento antirretroviral. El tercer grupo comprendió a pacientes embarazadas seropositivas al VIH-1 que recibieron zidovudina (AZT) 500 mg al día, seis de estas mujeres iniciaron el tratamiento desde el segundo y tercer trimestre de la gestación y una paciente fue tratada durante todo el embarazo, el cuarto constituido con embarazadas seropositivas al VIH-1 que recibieron zidovudina (AZT) 500 mg por día y didanosina (ddi) 100 mg cada ocho inicio de la administración a

partir del segundo y tercer trimestre de la gestación en seis casos y una paciente lo recibió durante todo el embarazo.

Inmediatamente después del parto o cesárea se obtuvieron fragmentos de las caras materna y fetal de zonas de la placenta que macroscópicamente tenían aspecto normal. El bloque de 1 cm de tejido obtenido de diversos cotiledones se fragmentó en pequeños trozos de 1 mm, se fijaron inmediatamente en glutaraldehído al 3% en amortiguador de fosfatos 0.2 M con pH de 7.2 durante dos horas. Posteriormente se lavaron con amortiguador de fosfatos/sacarosa tres cambios de 10 minutos cada uno, consecutivamente las muestras fueron post fijadas con tetraóxido de osmio al 1% diluido en el mismo amortiguador durante 90 minutos, se realizaron lavados para eliminar el exceso de fijador, el tejido se deshidrató con acetona gradual (60, 70, 80, 90 y 100%).

Las muestras fueron colocadas en una mezcla de preinclusión (acetona-resina epóxica Polybed 812 Polyscience), en una proporción 1:1 durante 24 horas a temperatura ambiente. La inclusión se llevó a cabo con resina epóxica pura de la misma marca a 60 °C durante 24

horas. Se obtuvieron cortes semifinos de aproximadamente 240 a 300 nm de espesor, se tiñeron con azul de toluidina al 1 %, las preparaciones se analizaron con un microscopio óptico marca Carl Zeiss, se eligió el área de mayor interés para microscopía electrónica. Se realizaron cortes de esta zona de un grosor aproximado de 60-90 nm, se montaron en rejillas de cobre y se contrastaron con acetato de uranilo y citrato de plomo. Las preparaciones fueron observadas en un microscopio electrónico de transmisión Carl Zeiss EMC 10. Se tomaron micrografías electrónicas para su análisis.

Para el estudio cuantitativo y cualitativo se observaron los cortes semifinos en un microscopio óptico Axioskop marca Carl Zeiss y se analizaron 150 vellosidades coriónicas libres o de tercer orden de cada una de las placentas de los cuatro grupos de pacientes. Se aplicó estadística con medidas de tendencia central y se tomaron fotografías de los casos representativos de cada grupo.

RESULTADOS

En el grupo de mujeres con embarazo normal cuyos datos aparecen en la tabla I, la edad promedio fue de 26.7 años con embarazos del ter-

Tabla I

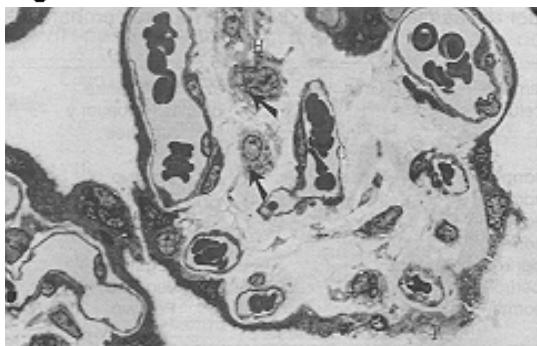
Conteo y características morfológicas de las células de Hofbauer de las placentas del grupo de mujeres embarazadas normales.

No.	Edad	Semanas de Gestación	No. De Vellosidades* con células de Hofbauer	Tamaño células	Gránulos	Relación entre células hofbauer y capilares
1	30	37	18/150	normal	+	positivo
2	22	40	20/150	normal	+	Positivo
3	20	39	20/150	normal	+	Positivo
4	21	40	27/150	normal	+	Positivo
5	35	39	39/150	normal	+	Positivo
6	34	39	31/150	normal	++	Positivo
7	25	38	27/150	normal	+	Negativo

* Se analizaron 150 vellosidades de cada placenta

++ = Moderada cantidad

+ = Escasos

Figura 1**Paciente VIH-1 seropositiva sin tratamiento.**

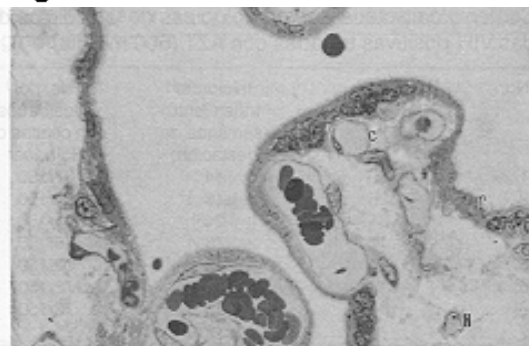
Corte semifino teñido con azul de toluidina de vellosidad coriónica que muestra ocho células de Hofbauer hipertroficadas (H) en la cercanía de capilares fetales (C), su citoplasma contiene lisosomas (L), trofoblasto normal (T), 100X

cer trimestre, en el análisis de las células de Hofbauer el tamaño fue normal, su número no muy abundante y el citoplasma presentó pocos gránulos de lisosomas, se analizó si estas células estaban cerca o lejos de los capilares fetales encontrándose la mayoría en una posición intermedia.

El segundo grupo consistió en mujeres embarazadas VIH-1 positivas sin tratamiento. La edad promedio fue de 27.1 años. Las siete pacientes tuvieron su parto entre

las 37 y 40 semanas de gestación. En este grupo el número de células de Hofbauer se incrementó considerablemente como se muestra en la tabla II presentándose por campo por lo menos 4 a 10 células fagocitatorias hipertroficadas con abundantes lisosomas y en seis casos las células se observaron muy cerca de los capilares (fig. 1)

En el grupo de pacientes VIH-1 positivas que recibió para su tratamiento un solo medicamento antiretroviral: zidovudina (AZT), la edad

Figura 2**Paciente VIH-1 seropositiva tratada con AZT.**

Corte semifino teñido con azul de toluidina de vellosidades coriónicas. Las células de Hofbauer pequeñas (H) y alejadas de los capilares fetales (C). El trofoblasto normal (T). 100X

promedio fue de 25.8 años. En la tabla III es patente que el número de células de Hofbauer disminuyó casi a la mitad comparado con el grupo anterior (fig. 2) observándose únicamente en dos casos hipertrofia de las células. El número de lisosomas también fue menor, en cuatro casos se encontraron a estas células cerca de los capilares fetales. La paciente que recibió tratamiento durante todo su embarazo no se encontró ninguna diferencia con los otros casos ya que las células de Hofbauer tenían tamaño normal.

Tabla II

Conteo y características morfológicas de las células de Hofbauer de las placenta del grupo de mujeres embarazadas VIH-positivas sin tratamiento

No. Edad	Semanas de gestación	No. de vellosidades* con células de Hofbauer	Tamaño celular	Gránulos	Relación entre células Hofbauer y capilares
1 27	38	122/150	hipertrofia	+++	positivo
2 28	38	99/150	hipertrofia	+++	Positivo
3 23	38	107/150	hipertrofia	+++	Positivo
4 22	39	124/150	hipertrofia	++	Positivo
5 44	40	124/150	normal	++	Positivo
6 29	38	123/150	hipertrofia	+++	Positivo
7 17	37	106/150	normal	+++	Negativo

* Se analizaron 150 vellosidades de cada placenta

+++ = Abundantes

++ = Moderada cantidad

Tabla III

Conteo y características morfológicas de las células de Hofbauer de las placentas del grupo de mujeres embarazadas VIH-positivas tratadas con AZT (500 mg/día)

No.	Edad	Inicio del tratamiento (semanas de gestación)	No. de vellosidades* con células de Hofbauer	Tamaño celular	Gránulos	Relación entre células Hofbauer y capilares
1	30	14	87/150	normal	+	positivo
2	26	15	64/150	normal	++	Positivo
3	31	24	41/150	normal	+	Positivo
4	17	26	46/150	normal	+	Negativo
5	24	35	72/150	hipertrofia	+	Negativo
6	19	35	72/150	hipertrofia	+	Negativo
7	34	todo el embarazo	73/150	normal	+	Positivo

* Se analizaron 150 vellosidades de cada placenta

+++ = Abundantes

++ = Moderada cantidad

+ = Escasos

En la tabla IV se encuentran los datos del cuarto grupo de pacientes VIH-1 seropositivas que recibió tratamiento con dos antiretrovirales: zidovudina (AZT) y didanosina (ddl). La edad promedio fue de 22.8 años. En este grupo el número de células de Hofbauer fue menor si se relaciona con el grupo anterior. En cinco casos el tamaño de las células de Hofbauer fue similar al grupo control (fig. 3), en los restan-

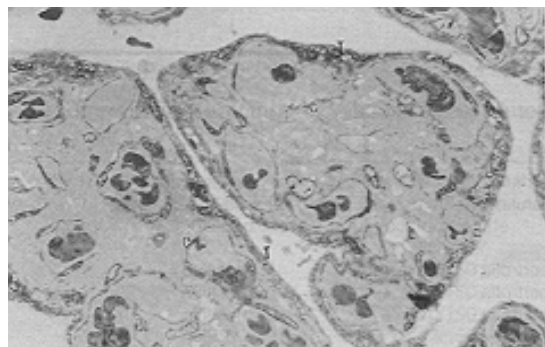
tes dos casos; uno presentó células de Hofbauer con una hipertrofia sin hiperplasia y en el otro caso se observó una hipertrofia e hiperplasia correspondiendo a una paciente con *Herpes zoster*. (fig. 4)

La paciente que presentó una infección por *Herpes zoster* a finales del segundo trimestre de su embarazo desarrolló lesiones en el hemitórax izquierdo, con una erupción vesicular con coagulación formando zonas

bulosas que se acompañó de neuritis de los nervios intercostales. Su tratamiento fue local debido a su problema de inmunodeficiencia.

En este estudio consideramos importante señalar el promedio del conteo de célula de Hofbauer como se muestra en la fig. 5, al comparar los valores promedios de estas células obtenidos en cada grupo se confirma que en la placenta normal existe una menor cantidad de ma-

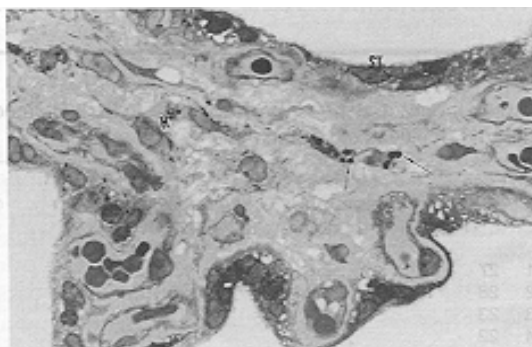
Figura 3



Paciente VIH-1 seropositiva tratada con dos medicamentos antiretrovirales (AZT + ddl).

Corte semifino teñido con azul de toluidina de vellosidades coriónicas. El estroma no presenta células de Hofbauer. Los capilares fetales (C) se encuentran cerca del trofoblasto (T). 100x

Figura 4



Paciente VIH-1 seropositiva que cursó con *Herpes zoster*.

Corte semifino teñido con azul de toluidina de vellosidad coriónica en cuyo estroma se encuentran numerosas células de Hofbauer (H). El citoplasma contiene abundantes lisosomas (.). El sincitiotrofoblasto (ST) presenta escasas vacuolas. 100 X.

Tabla IV

Conteo y características morfológicas de las células de Hofbauer de las placetas del grupo de mujeres embarazadas VIH-positivas tratadas con AZT (500 mg/ día) + ddl (100 mg cada 8 horas)

No.	Edad	Inicio del tratamiento (semanas de gestación)	No. de vellosidades* con células de Hofbauer	Tamaño celular	Gránulos	Relación entre células hofbauer y capilares
1	16	27	50/150	normal	+	positivo
2	24	28	50/150	normal	++	Negativo
3	32	28	45/150	hipertrofia	-	Positivo
4**	22	30	54/150	hipertrofia	+	Negativo
5	17	33	49/150	normal	+	Positivo
6	25	35	20/150	normal	+	Negativo
7	24	todo el embarazo	40/150	normal	+	Positivo

* Se analizaron 150 vellosidades de cada placenta

** Presentó herpes zoster

+++ = Abundantes

++ = Moderada cantidad

+ = Escasos

- = No presentes

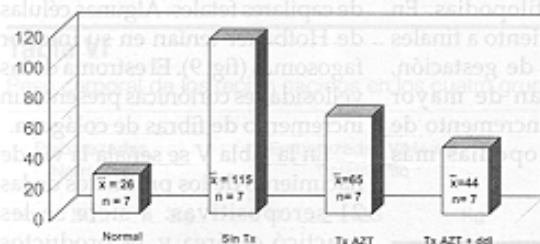
crófagos, a diferencia de lo que sucedió en el grupo que no tuvo tratamiento antirretroviral en el que hay un gran aumento de éstas. El grupo de pacientes VIH-1 seropositivas que recibió una terapia combinada el efecto del tratamiento fue más efectivo, ya que se observó una disminución de macrófagos fetales.

Análisis ultraestructurales en el grupo de pacientes normales, las

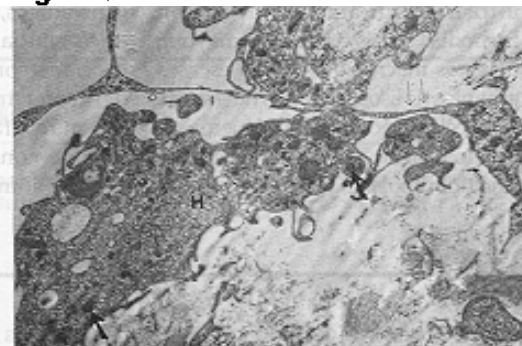
células de Hofbauer presentaron prolongaciones cortas a las que se les denomina filopodias, término que utilizaremos en nuestra descripción, los núcleos fueron redondos con cromatina dispersa, escasas vacuolas en citoplasma con lisosomas escasos y pequeños. El sincitiotrofoblasto era de características normales y los capilares fetales se localizaron cerca de la membrana

basal. Estos hallazgos son similares a lo publicado en la literatura.

Las siete pacientes seropositivas que no recibieron tratamiento antirretroviral, las células de Hofbauer mostraron acentuada hipertrofia e hiperplasia (fig. 6 y 7), el citoplasma contenía numerosos lisosomas con un material finamente granular y en varios de estos organelos había un material más electrodensito en la

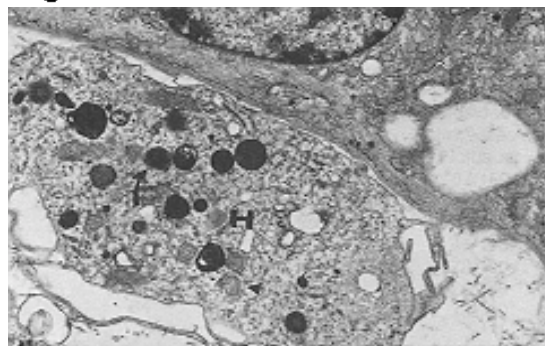
Figura 5

Valores promedio del conteo de células de Hofbauer de placetas normales y VIH-1 positivas con y sin tratamiento (Tx). El conteo se realizó en 150 vellosidades coriónicas de cada placenta.

Figura 6

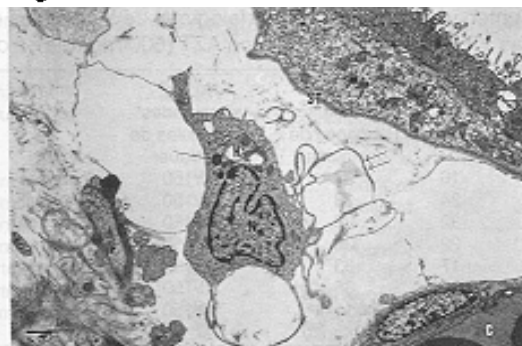
Micrografía electrónica de vellosidad corial de paciente VIH-1 seropositiva, sin tratamiento. En el estroma de la vellosidad coriónica se identifican células de Hofbauer (H) y en su citoplasma se encuentran diversos gránulos con un material electrodensito (†) que corresponden a lisosomas. Las membranas plasmáticas proyectan filopodias largas (††). Barra = 1.47 nm

Figura 7



Micrografía electrónica de vellosidad corial de paciente VIH-1 seropositiva, sin tratamiento. Célula de Hofbauer (H) no se observa su núcleo, en el citoplasma se encuentran varias mitocondrias pequeñas (Δ) y lisosomas (T) conteniendo un material electrodensito (T). Barra = 0.80 μ m

Figura 8



Micrografía electrónica de vellosidad corial de paciente VIH-1 seropositiva, tratada con AZT. Se identifican células de Hofbauer (H) en la cercanía de un capilar fetal (C) y membrana basal del trofoblasto (ST). El núcleo (N) es irregular, el citoplasma tiene escasos lisosomas (T), la membrana plasmática proyecta varias filopodias ($\uparrow\uparrow$). Barra = 0.85 μ m

parte central. Una característica muy importante era que las células emitían filopodias muy largas. El sincitiotrofoblasto fue normal así como la membrana basal. Los capilares fetales tenían características normales con dilatación sinusoidal casi en contacto con la membrana basal. No se observaron alteraciones en los fibroblastos.

El grupo de pacientes seropositivas manejadas con un solo tratamiento (AZT), las células de Hofbauer ultraestructuralmente mostraron filopodias cortas o largas, la mayoría de estos macrófagos tenían escasos gránulos de lisosomas. Los núcleos de estas células por lo general fueron redondos o ligeramente arriñonados, el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto

presentaban características normales así como la membrana basal. Los capilares fetales emigraron hacia el sincitiotrofoblasto (fig. 8).

Los hallazgos morfológicos en el grupo de mujeres VIH-1 seropositivas manejadas con dos tratamientos antiretrovirales fueron variables. Cuando el medicamento fue administrado a partir del segundo trimestre, las células de Hofbauer fueron escasas e hipertróficas, la mayoría sin gránulos lisosómicos, la membrana citoplásmica emitía cortas filopodias. En los casos con tratamiento a finales del tercer trimestre de gestación, los macrófagos eran de mayor tamaño con ligero incremento de los lisosomas y filopodias más

largas. En el estroma se encontró discreto aumento de las fibras de colágena. El sincitiotrofoblasto fue normal y el citotrofoblasto era escaso. Los capilares fetales presentaron una dilatación sinusoidal.

Es importante señalar que la paciente que presentó infección por *Herpes zoster*, la placenta tenía numerosos fagosomas con formaciones circulares de tipo mielínico, estos fagosomas se localizaron en el sincitiotrofoblasto, lámina basal del trofoblasto, estroma y endotelio de capilares fetales. Algunas células de Hofbauer tenían en su interior fagosomas (fig. 9). El estroma de las vellosidades coriónicas presentó un incremento de fibras de colágena.

En la tabla V se señala la vía de nacimiento de los productos de las 21 seropositivas: a siete se les practicó cesárea y 14 productos nacieron por vía vaginal. Es importante mencionar que dentro de estas 21 pacientes dos productos son seropositivos al VIH-1, uno tiene tres años y el otro dos años. Un caso correspondió a una pacien-

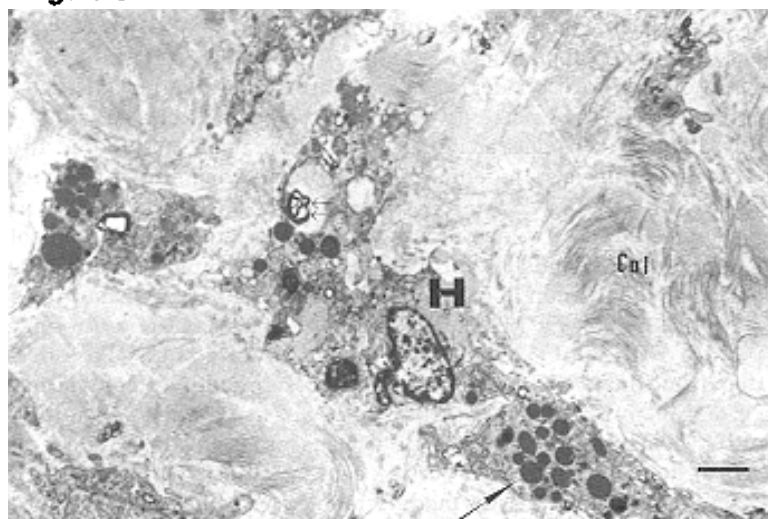
Tabla V

Vía de nacimiento del producto en los cuatro grupos estudiados

Vía de Nacimiento	Grupo normal	Grupo sin TX	Grupo TX. AZT	Grupo TX AZT +ddl	Total
Cesárea	2	1	3	3	9
Vaginal	5	6	4	4	19

TX = Tratamiento

Figura 9



Micrografía electrónica de vellosidad corial de paciente VIH-1 seropositiva, que recibió terapia combinada (AZT + ddI) y cursó con *Herpes zoster*. En el estroma de la vellosidad coriónica se identificaron siete células de Hofbauer (H) y el citoplasma con numerosos gránulos electrodensos (†) y un fagosoma intravacuolar (††). Nótese el incremento de fibras de colágeno (Col). Barra = 1.16 µm

te sin tratamiento antiretroviral, naciendo el producto por vía vaginal y el otro caso a una paciente con doble tratamiento que inició a las 27 semanas de gestación naciendo el producto por cesárea.

En la tabla VI se menciona el peso de los productos encontrando-

se que no existió diferencia en los cuatro grupos a excepción de un producto que fue prematuro. El examen practicado por el pediatra informó que 20 recién nacidos eran normales sin ninguna malformación y un producto presentó síndrome de Down, patología que no está

relacionada con la infección por VIH-1.

■ COMENTARIO

Actualmente la transmisión materno fetal es una de las principales vías por las cuales los niños se infectan con el virus VIH-1 y se ha informado que de 15% a 40% la infección se puede llevar a cabo in útero, durante el trabajo de parto, por contacto con las secreciones vaginales o a través de la leche materna.¹⁸ Por estudios realizados en los últimos años se ha llegado a la conclusión de que la transmisión es durante el trabajo de parto o en el momento del nacimiento.¹⁹ En nuestro estudio de los 21 casos de mujeres embarazadas VIH-1 seropositivas, 14 productos nacieron por vía vaginal y siete por cesárea, de estos casos dos niños son en la actualidad seropositivos, la madre de uno de ellos no recibió tratamiento y el producto nació por vía vaginal y el segundo caso de la madre recibió tratamiento antiretroviral y el producto nació por cesárea. Las placentas de estos dos casos mostraron una hipeplasia e hipertrofia de las células de Hofbauer además de partículas semejantes a viriones.

Tabla VI

Peso corporal de los recién nacidos en los cuatro grupos estudiados

Embarazadas Normales			Embarazadas VIH+ sin tratamiento			Embarazadas VIH+ tratadas con AZT			Embarazadas VIH+ tratadas con AZT y ddI		
No	SG	Kg	No	SG	Kg	No	SG	Kg	No	SG	Kg
1	37	2.845	1*	38	2.675	1	36	3.450	1c*	35	2.300
2	40	3.000	2	38	2.700	2c	32	2.055	2	36	2.315
3	39	3.090	3	38	3.000	3	38	3.190	3	41	3.000
4	40	3.250	4	39	2.800	4	39	3.090	4c	38	3.170
5c	39	2.950	5c	40	3.725	5	40	2.800	5	40	3.080
6	39	3.000	6	38	2.750	6c	39	3.300	6	37	2.530
7c	38	2.800	7	37	3.200	7c	38	2.700	7c	38	3.220

* Niño VIH+

c = Cesárea

De acuerdo a nuestro análisis no se encontró una diferencia en la vía de nacimiento para la transmisión del virus al neonato. En la literatura se ha informado que cuando el producto está en contacto con las secreciones vaginales tiene mayores posibilidades de infectarse y que por operación cesárea disminuye el riesgo de transmisión.¹

La transmisión vertical in útero se incrementa cuando están presentes algunos parámetros inmunológicos en la madre, entre los que se pueden enumerar una cuenta de células CD4 menor de 400 a 700/mm³, la ausencia de anticuerpos neutralizantes directos para el asa V3 del VIH-1 y la presencia de una alta viremia p24. Esta última se observa con gran frecuencia en los dos primeros años de la infección.

Backe y col.²⁰ han demostrado el antígeno p24 en células de Hofbauer así como ARN del VIH en las mismas células y en el sincitiotrofoblasto. Debido a que el receptor primario del VIH-1 es la molécula CD4⁺, cualquier célula que exprese esta proteína será blanco para el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y los linocitos T CD4⁺ son el blanco predominante,²¹ las células de la línea Monocito/Macrófago (M/M) que también expresan esta molécula son capaces de ser infectadas, pero el curso de la infección en esta línea M/M es muy diferente a la de los linocitos T CD4⁺ y juegan distintos papeles en la patogenia. La infección de línea M/M no da como resultado la muerte celular en forma significativa como en la línea de linocitos T, en macrófagos se caracteriza por una producción larga y duradera de partículas virales en donde el brote del virus ocurre tanto en la membrana celular como a nivel intracelular esto hace que se escape

a la detección por el sistema inmune, también presentan una quimiotaxis anormal, todo esto con un efecto mínimo citopático. Por esta forma distinta de responder los macrófagos son el principal reservorio del VIH-1 lo cual explica su importante papel en la patogenia del SIDA.^{22,23}

Como uno de los factores de riesgo en la transmisión vertical está relacionada con la carga viral de la madre, en 1994 se empezó a utilizar el 3'-azido-3'-deoxitimidina (AZT) para reducir la transmisión perinatal. Para evitar los posibles factores de riesgo de una transmisión vertical, se han empleado estos medicamentos antiretrovirales en mujeres embarazadas y el primer fármaco que se utilizó fue la zidovudina (AZT) en un plan de estudio conocido como ACT076 y se desarrolló en 43 centros hospitalarios de los Estados Unidos y Francia.²⁴

La zidovudina es un análogo sintético de timidina, un inhibidor que permite la incorporación de la droga dentro del crecimiento de la cadena del ADN viral deteniendo la terminación de la cadena.²⁵

El uso de estos medicamentos antiretrovirales en la madre y el neonato se ha incrementado dramáticamente en los Estados Unidos y en otros países desarrollados.^{26,27} El AZT pertenece al grupo de los dideoxynucleósidos al igual que la didanosina (ddi), estos análogos de nucleósidos para ser activos e inhibir a la transcriptasa reversa del VIH-1 tienen que fosforilarse intracelularmente a sus correspondientes metabolitos por cinasas celulares. El nivel de actividad de estas enzimas dependen del tipo celular, en las células de Hofbauer es 50 a 100 veces más baja la fosforilación del AZT que en linocitos ac-

tivados sugiriendo que las enzimas pueden tener composición y eficacia diferentes.²⁸

Con el uso de dos medicamentos antiretrovirales no sólo se refuerza su eficacia sino que la reducción de la cantidad de virus circulantes disminuye en mayor número y la cantidad de células CD4⁺ se incrementa. El tratamiento combinado tiene los siguientes beneficios una mayor supresión viral y supresión de la presencia de variantes virales.²⁹ En este estudio se puede ver con claridad que con la administración de dos fármacos los macrófagos de la placenta disminuyen considerablemente en número y tamaño y esto es debido probablemente a que el paso del número de virus placentarios disminuye a consecuencia de que en la madre existe una menor viremia y como estos fármacos detienen la replicación del virus, posiblemente atraviesan en menor cantidad por vía placentaria por lo que no se presenta una verdadera respuesta inmune a ese nivel. La terapia combinada es más eficaz que una monoterapia y la eficacia del tratamiento antiretroviral para prevenir una transmisión vertical materno fetal ha sido demostrada por Bryson y col.³⁰

En nuestro análisis se pudo encontrar que cuando la madre recibía un solo tratamiento antiretroviral las células de Hofbauer disminuían no sólo en tamaño y número sino en la cantidad de lisosomas y cuando recibían dos medicamentos la cantidad de macrófagos disminuía dramáticamente.

Liebes y col.³¹ han estudiado el transporte de estos medicamentos vía transplacentaria, encontrando que la placenta no impide su paso de madre a feto, excretándose el fármaco a través del riñón fetal.

Estos mismos autores informaron la presencia de estos fármacos en el líquido amniótico. Por lo tanto al encontrar estos medicamentos antiretrovirales en el líquido amniótico ofrecen cierto grado de protección al neonato impidiendo la transmisión vertical. También se ha señalado que la farmacocinética del AZT y del ddI varía durante el embarazo y se ha demostrado que bajas dosis son más eficaces que dosis mayores.³²

Es claro que la monoterapia es menos eficaz debido a una supresión insuficiente de las altas tasas de replicación y a la diversidad viral asociada a la infección, debido a una baja tasa de la conversión del AZT a AZTTP (activado el medicamento) catalizado por la timidilato cinasa que es menos eficaz (de 50 a 100 veces menos) que en linfocitos por lo que en macrófagos no logra modificar en número ni en su morfología como lo demuestran nuestros datos, a diferencia de la terapia combinada administrada (AZT más ddI) que cumple mejor la meta primaria al suprimir substancial y sostenidamente la carga viral, probablemente debido a que

se suman la eficacia de estos dos medicamentos para ser más activos al ser fosforilados por cinasas diferentes: el AZT se fosforila por la acción de la timidilato cinasa y el ddI por la otra cinasa y a pesar de que las tasas de conversión son muy bajas éstas se suman y se observó en nuestros resultados el efecto severo que tiene sobre el número y morfología de los macrófagos fetales.

La edad gestacional y el peso de los productos fue similar en madres VIH-1 seropositivas que en el grupo control y la infección materna no interviene en la duración del embarazo ni en el crecimiento del producto. El análisis de este estudio puede sugerir que la infección por VIH-1 por sí misma no afecta al producto en su desarrollo ni en su fenotipo. Esta aseveración se encuentra apoyada por otros estudios.³³

Chiodo F. y cols.³⁴ han informado que la cesárea puede impedir que el producto se infecte, sin embargo en nuestro estudio no encontramos ninguna diferencia como ya se mencionó anteriormente.

Las infecciones por *Herpes zoster* son padecimientos que se presen-

tan con frecuencia en pacientes con SIDA. El curso de la enfermedad es más severa en personas inmunocomprometidas y su duración es mayor. En nuestro caso la paciente presentó una lesión severa y esto fue debido a su problema inmune ya establecido por la infección por VIH-1. La presencia de fagosomas en la placenta puede haberse originado por el posible paso del virus del Herpes, sin embargo no se pudo demostrar ultraestructuralmente ningún virus y la respuesta de los macrófagos placentarios se puede explicar por la asociación de otra infección en la pacientes. En la literatura solo existe un reporte de *Herpes zoster* diseminado en una mujer embarazada VIH-1 seropositiva.³⁵

■ CONCLUSIÓN

Nuestro análisis sugiere que el uso de medicamentos antiretrovirales suprimen la replicación viral, por lo tanto existe una respuesta significativa en el número y tamaño de las células de Hofbauer. La administración de dos medicamentos es más eficaz en la respuesta inmune celular.

■ Referencias

1. Review HIV and pregnancy. *Brit Obstet Gynecol* 1996; 103: 1184-1190.
2. European collaborative study: Children born to women with HIV-1 infections: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 337: 253-260.
3. Blanche S., Rouzioux C., Moscato M.L., Verber F., Mayaux M.J., Jacomet C., et al. A prospective study infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1989; 337: 253-60.
4. Alshuler G. Placental infection and inflammation. In *Pathology of the placenta*. E.V.D.K. Perrin ed. Churchill Livingstone, New York, 1984: 141-163.
5. Benirschke K., Kaufmann P. *Pathology of the human placenta*. Springer Verlag: Third edition 1995; 580-584.
6. Sachdev R., Nuovo G. J., Kaplan C. and Greco M. A. In situ hybridization analysis for cytomegalovirus in chronic villitis. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 909-17.
7. García A. G. P., Fonseca E. F., de Márquez R. L., Lobato I. Placental morphology in cytomegalovirus infection. *Placenta* 1989; 10: 1-18.
8. Driscoll S.G. Histopathology of gestational rubella. *Am J Dis Child* 1969; 118: 49-53.
9. Kesson A. M., Fear W.R., Farhad K., y col. Human immunodeficiency virus type I infection of human placental macrophages in vitro. *J Infect Dis* 1993; 168: 571-579.
10. Lewis S. H., Reynolds-Kohler C., Fox H. E., Nelson J. A. HIV-1 in trophoblast and villous Hofbauer cells and Haematological precursors in eight week fetuses. *Lancet* 1990; 335: 565-8.
11. Villegas C. H., Carrillo-Farga J., Paredes Y., Karchner K. S. Ultrastructural finding in placentae of HIV positive women. *Arch STP/HIV Res* 1993; VII:iss 3-4: 213-6.
12. Bulmer J. N., Johnson P. M. Macrophages population in the human placenta and amniochorion. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 397-403.
13. Uren Z., Boyle W. Isolation of macrophages from human placenta. *J Immunol Methods* 1985; 78: 25-34.
14. Nakamura Y., Ohta Y. Immunohistochemical study of human placental stroma cells. *Human Pathol* 1990; 21: 936-40.

15. Vince G. S., Johnson P. M. Immunobiology of human uteroplacental macrophages. *Friend and Foe*. Placenta 1996; 17: 1991-9.
16. Hunt S. J. And Pollard J. W. Macrophages in the utero and placenta. *Current topics microbiol immunol* 1992; 181: 39-63.
17. Fox H. The incidence and significance of Hofbauer cells in the mature human placenta. *J Pathol Bact* 1967; 93: 710-17.
18. European collaborative study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; 239: 1007-1012.
19. Peckham C., Gibb D. Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 298-302.
20. Backe E., Jiménez E., Unger M., y col. Vertical transmission immunodeficiency virus transmission. A study of placental pathology in relation to maternal risk factors. *Am J Perinatol* 1994; 11: 326-30.
21. Laimore M. D., Cuthbert P. S., Utley L. L., Morgan C. J., Dezzutti C. S., Anderson C. L., Sedmak D. . Cellular localization of CD4 in the human placenta. *J Immunol* 1993; 151: 1673-81.
22. Mandell G. L., Dolin R., Bennett J. E. Principles and practice of infections Diseases. Immunology of AIDS and HIV infection. Fourth edition Churchill Livingstone 1995 V1: 1203-10.
23. Magnani M., Rossi L., Fraternali A., y col. Targeting antiviral nucleotide analogues to macrophages. *Journal of Leukocyte Biology* 1997; 62: 133-7.
24. Connor E. M., Sperling R. S., Gelber, y col. Reductions of maternal and infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
25. Shah M. M., Li Y., Christensen R. D. Effects of perinatal zidovudine in hematopoiesis: a comparison of effects on progenitors from human fetuses versus mothers. *AIDS* 1996; 10: 1239-47.
26. Fiscus S. A., Adimora A. A., Schoenbach V., y col. Perinatal HIV infection and the effect of zidovudine therapy on transmission in rural and urban countries. *JAMA* 1996; 275: 1483-8.
27. Cooper E. R., Nugent R. P., Diaz et al. After AIDS clinical trial 076. The changing pattern of zidovudine use during pregnancy and the subsequent reduction in the vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. *J Infect Dis* 1996; 174: 1207-11.
28. Qian M., Vull T., Ho R.T., Unadkat J.D. Metabolism of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) in human trophoblasts and Hofbauer cells. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 383-9.
29. Melvin A. J., Frenkel L. M. Prevention of mother-to-infant transmission of HIV. *Molecular Medicine Today Elsevier Trends. Journal Perspectives* 1997; 242-5.
30. Bryson Y. J., Pang S., Wei L. S., y col. Clearance of HIV infections in a perinatally infected infant. *N Engl J Med* 1995; 332: 833-8.
31. Liebes L., Mendoza S., Wilson D., Dancis J. Transfer of zidovudine (AZT) by human placenta. *J Infect Dis* 1990; 161: 203-7.
32. Watts D. H., Brown Z. A., Tartaglione T., Burchett S. K., Opheim K., Coombs R., Corey L. Pharmacokinetic disposition of zidovudine during pregnancy. *J Infect Dis* 1991; 163: 226-32.
33. Gabino C., Tobo P. A., Martino M., y col. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Risk of infection and correlates to transmission. *Pediatrics* 1992; 90: 369-74.
34. Chiodo F., Ricchi E., Castiglio I., y col. Vertical transmission and HTLV III. 1986; 1: 739.
35. Petrozza J., Monga M., Oshiro B. T., Graham J. M., Blanco J. D. Disseminated Herpes Zoster in a pregnant woman positive for human immunodeficiency virus. *Am J Perinatol* 1993; 10: 463-463.

Balance de la respuesta inmune TH1/TH2 en la interfase materno-fetal de pacientes con embarazo normal y pretérmino. Resultados preliminares.

■ Dr. Javier Tenorio Ramos*; Dr. En C. Felipe Vadillo Ortega**; M. En C. Cesar Hernández Guerrero***; Dr. José Roberto Ahued Ahued****; Dr. Carlos Quesnel García-Benitez*****; Dr. Carlos Neri Médez*****; Dr. Tomas Herrería Canedo*****

■ RESUMEN

Las subpoblaciones no hablan directamente de las respuestas Th1 o Th2 sucedidas en el compartimiento, ya que son sólo el reflejo de las citocinas prevalentes en el microambiente. Sin embargo, es importante su exploración para ser tomada como punto de partida de este proyecto.

(Tenorio R. J., y col. Balance de la respuesta inmune TH1/TH2 en la interfase materno fetal de pacientes con embarazo normal y pretérmino. Resultados preliminares. Ginec Obst Mex 1999; 67: 207)

■ SUMMARY

The subpopulations don't speak directly of the answers Th1 or Th2 in the compartment, as they are only reflexion of prevalent cytokines in

the microenvironment. However, it is important its exploration to be taken as starting point of this project.

(Tenorio R. J., y col. Balance of the immune TH1/TH2 answer in the interphase materno fetal of patients with normal pregnancy and preterm. Preliminary results. Ginec Obst Mex 1999; 67: 207)

■ INTRODUCCIÓN

Definición de nacimiento pretérmino

La Organización Mundial de la Salud considera como tal, al nacimiento del feto antes de las 37 semanas de gestación,¹ antecedido de actividad uterina regular, caracterizada por la ocurrencia de tres o más contracciones cada 10 minutos, con duración mayor a 30 segundos, y capaces de producir modificaciones cervicales. A esta condición

clínica se le conoce como la fase activa del trabajo de parto.

Para diagnosticarlo es indispensable conocer la edad gestacional por fecha de última menstruación, en caso alguna duda, es necesario apoyarse en parámetros ultrasonográficos para determinarla. A pesar de ello, con cierta frecuencia el diagnóstico de prematuridad se hace retrospectivamente utilizando el peso y el grado de desarrollo físico externo del recién nacido.

La actividad uterina regular, es una de las manifestaciones resultantes de la activación de una serie de mecanismos, hasta ahora desconocidos, aun en nacimientos de término. Suponemos que son estos mismos mecanismos activados prematuramente los responsables del trabajo de parto prematuro.

La valoración de las características de la actividad uterina puede ser clínica y/o electrónica, me-

Trabajo premiado. Segundo lugar Investigación Básica VIII.
Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia Pto. Vallarta, Jalisco.
* Alumno de Maestría en Ciencias Médicas Departamento de Biología de la Reproducción
Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"
** Jefe de Laboratorio de Biología Molecular Departamento de Biología de la Reproducción
Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"
*** Investigador Asociado del Laboratorio de Biología Molecular Departamento de Biología de la Reproducción
Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubirán"
**** Director General Instituto Nacional de Perinatología
***** Subdirector de Ginecología y Obstetricia Instituto Nacional de Perinatología
***** Jefe de departamento de tocociugía. Instituto Nacional de Perinatología
***** Médico adscrito al departamento de Tocociugía Instituto Nacional de Perinatología

dianche la monitorización tocográfica. La identificación clínica de contracciones uterinas durante el embarazo es sencilla, sin embargo el método electrónico nos brinda un registro objetivo de su intensidad y frecuencia.

Las modificaciones cervicales, resultan de la activación de algunas enzimas que degradan la matriz extracelular durante el trabajo de parto, esto se traduce en cambios morfológicos y funcionales en el cervix, de tal manera se considera un buen indicador de la eficacia y la evolución de éste. La exploración vaginal es el único método hasta ahora utilizado para evaluar dichos cambios. A pesar de ser un instrumento de medición subjetivo, el grado de correlación entre observadores expertos es adecuado.

El nacimiento pretérmino se presenta frecuentemente asociado a otras complicaciones obstétricas (ruptura prematura de membranas, infecciones corioamnióticas, infecciones de vías genito-uritarias, óbito, enfermedad hipertensiva aguda del embarazo etc.) y/o maternas (malformaciones uterinas, malformaciones y enfermedad materna descompensada). Por lo tanto en cualquier embarazo pretérmino que inicia con actividad uterina, deberá buscarse ex profeso alguna de estas complicaciones, con el fin de tratarlas.

Impacto del nacimiento pretérmino

La incidencia mundial de nacimientos pretérmino esta considerada entre el 10-11% del total de nacidos vivos.

El nacimiento pretérmino es uno de los principales problemas de salud reproductiva. Es directamente responsable de 75 a 90 % de las muertes neonatales no debidas a malformaciones congénitas letales.¹⁻³ También causa importante de morbilidad neonatal a corto o largo plazo.

Las principales complicaciones en los recién nacidos pretérmino se deben a inmadurez orgánica. Esta incluyen al síndrome de dificultad respiratoria, hiperbilirrubinemia, apnea del prematuro, hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro y sepsis neonatal.

Actualmente solo el 7.5% de los recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 g. superan esta etapa de inmadurez sin complicaciones.⁴

Los estudios epidemiológicos han aportado una serie de factores asociados al nacimiento pretérmino, tales factores intentan predecir el riesgo. Sin embargo solamente el 40% de estos nacimientos presentan alguno o algunos de estos factores.³ Aun más, a pesar de eliminar estas condiciones de riesgo en estudios prospectivos, no se ha logrado abatir la incidencia.³

Por otro lado los beneficios alcanzados con diferentes esquemas terapéuticos, para el recién nacido y la madre, resuelven parcialmente el problema a un costo muy elevado. Por lo tanto muchos investigadores piensan que el mejor camino para resolverlo es conocer y actuar sobre las determinantes biológicas del fenómeno.⁵

Fisiopatología del parto pretérmino

El nacimiento de un feto supone la presencia de tres eventos indispensables sin importar la edad gestacional, tales eventos son: la actividad uterina, las modificaciones cervicales y el debilitamiento de las membranas corioamnióticas. Existe evidencia, informada por nuestro grupo y por otros autores, de la activación de enzimas responsables del debilitamiento de las

membranas y de las modificaciones cervicales, mediante la presencia de algunas citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), lo cual sugiere que en el nacimiento pretérmino pueden estar implicados mecanismos de la respuesta inmune.^{6,7}

En un intento por entender los mecanismos responsables de el inicio de la actividad uterina, Casey y colaboradores han dividido la última etapa del embarazo en cuatro fases llamadas "fases uterinas":

La fase 0: corresponde a la etapa en donde el útero es incapaz de responder a estímulos de agentes uterotónicos. Tal refractariedad miométrica se debe a un proceso de inhibición activa, en donde la progesterona juega un papel importante.

En la fase 1: se presentan cambios histológicos y fisiológicos importantes, como: borramiento cervical, iniciado por la activación de colagenasas encargadas de degradar este polímero ubicado en el tejido conectivo del cervix. Aumentan en número y tamaño las uniones gap entre células miométricas conformándose así un gran sincitio. Y finalmente, aumenta el número de células con receptores a oxitocina, capaces de contraerse.⁸

Las otras dos fases limitan a la fase 1, ya que ambas suponen ser fases de transición. La fase previa, se conoce como la de iniciación del parto, esta corresponde a la señal que promueve los cambios mencionados en la fase 1. La fase posterior, se caracteriza por la capacidad de respuesta miométrica a agentes uterotónicos endógenos y/o exógenos, esta última se conoce como fase de inicio del trabajo de parto.⁸ Esta parece corresponder en la clínica, a la fase latente del trabajo de parto descrito por Friedman.⁹

Existen varias teorías con respecto a la señal de iniciación del trabajo de parto en pacientes con embarazos a término, sin embargo ninguno de ellas es capaz de explicar completamente, lo que hace posible la participación de varias señales.

A continuación repasaremos brevemente algunos aspectos principales de estas teorías:¹⁰

Teoría de la supresión de progesterona. Tradicionalmente se ha considerado que la progesterona tiene un efecto favorable sobre la gestación, se ha demostrado que la supresión de ésta, en cualquier etapa del embarazo, va seguida del inicio de trabajo de parto en animales de experimentación. Sin embargo, en humanos no ha sido posible demostrar tal disminución plasmática de progesterona durante el último trimestre del embarazo. Tampoco se ha identificado cambio celular alguno que explique la disminución del efecto de la progesterona sobre su célula blanco sin disminuir los niveles plasmáticos.

Hasta hoy no tenemos evidencia de que la supresión de progesterona induzca los diferentes cambios moleculares y celulares descritos en la fase 1 antes mencionada.

En conclusión la progesterona parece tener una participación importante y directa en la refractariedad uterina antes de la fase de iniciación del parto, pero no hay evidencia que la disminución de sus niveles plasmáticos sea la señal que induzca las condiciones necesarias para el inicio del parto.

Teoría de la comunicación entre órganos. Esta teoría propone básicamente una señal de comunicación del feto a la madre, se amplifica en el líquido amniótico y membranas corioamnióticas,

para activar las células deciduales, las cuales mediante la síntesis de prostaglandinas y otros mediadores de inflamación logran el inicio de la actividad uterina.¹¹

La señal fetal parece ser de tipo endocrinológica (aumento en la síntesis de cortisol suprarrenal durante el tercer trimestre), esta induce la producción de mediadores de la inflamación en el líquido amniótico. La señal se amplifica en las membranas corioamnióticas con la síntesis de prostaglandinas (PG's), factor activador de plaquetas (PAF) y endotelina 1 (ET-1), que a nivel decidual inducen la producción de citocinas. Esta respuesta induce finalmente la liberación de enzimas lisosomales, síntesis de prostaglandinas y la activación de la colagenasa cervical.^{8,12,13}

Teoría de la oxitocina. Se originó de la experiencia clínica, la oxitocina ha sido utilizada para inducir el trabajo de parto en mujeres embarazadas con diferentes edades gestacionales. Sin embargo, éste no ha sido el uterotónico más popularmente estudiado a pesar de que sus niveles séricos y receptores miométriales se incrementan sólo en final del embarazo.

La oxitocina no parece tener un papel fisiológico en la iniciación del parto ni en el inicio del trabajo de parto, ya que no induce actividad uterina durante la fase 0. Los niveles séricos de oxitocina sólo se elevan durante el segundo periodo de trabajo de parto, es decir durante la expulsión del producto.¹⁴

Teoría de las prostaglandinas. Hace 25 años se propuso que las prostaglandinas eran agentes uterotónicos capaces de iniciar el parto. Existe una gran cantidad de expe-

riencia acumulada en este sentido. Primero: el tratamiento con PG's en mujeres embarazadas causa la terminación del embarazo en cualquier edad gestacional.^{8,12} Segundo: la concentración de PG's y sus metabolitos aumentan en líquido amniótico, plasma y orina maternas durante el trabajo de parto. Tercero: los inhibidores de la PGH₂ sintetasa retrasan el parto en embarazos de término, aborto inducido y en ocasiones en embarazos pretérmino.¹⁵ Por último las prostaglandinas causan contracciones de fibras miométriales *in vitro*.

Hoy en día existen razones suficientes para pensar que estas grandes cantidades de prostaglandinas del plasma materno, líquido amniótico y orina maternas, son consecuencia del trabajo de parto y no necesariamente tienen algún papel en la iniciación del parto. Por lo tanto, el éxito clínico de las PG's en la inducción del parto parece ser independiente del proceso fisiológico.⁸

La principal de estas razones es la escasa cantidad de ácido araquidónico, sustrato principal de las prostaglandinas, antes de la iniciación del parto en el líquido amniótico y membranas fetales. Aún más, si éstas se produjeran en estos sitios, sería difícil que llegaran hasta el miometrio antes de ser metabolizadas.¹⁶⁻¹⁸

Probable participación de la respuesta inmune TH1/TH2 en la iniciación del parto normal y pretérmino

Los avances en el campo de la inmunología en los últimos 50 años han convertido el concepto inicial del sistema de defensa del organismo, en un sistema coordinado y complejo que nos permite una mejor comprensión de los procesos

fisiológicos y fisiopatológicos observados en el ser humano.

La revolución tecnológica ha permitido ampliar el conocimiento en las áreas de la biología molecular, genética, endocrinología, etc. En este contexto la inmunología se contempla desde un panorama mas amplio, esto se debe a la diversidad de mecanismos involucrados en la eliminación de una molécula extraña una vez que esta ha ingresado en el organismo.

Clásicamente la respuesta inmune se ha dividido en específica o adquirida y en inespecífica o natural. Nos referiremos preferentemente a la primera, esta requiere de una serie de elementos que permiten la diferenciación de linfocitos capaces de producir una respuesta específica, celular y/o humoral, dirigida hacia la eliminación del agente extraño al organismo.^{19,20}

La respuesta inmune celular requiere de la diferenciación de linfocitos en el timo, estos además desempeñan una función orquestadora de la respuesta inmune global. Desde 1989 Mosmann describió dos patrones diferentes de citocinas sintetizadas por los linfocitos T cooperadores (Th), las cuales permitían desempeñar diferentes funciones.²¹

Actualmente han surgido gran cantidad de datos que confirman la existencia de una respuesta polarizada de las células T humanas. Tal respuesta no solamente esta basada en un patrón definido de citocinas, sino en una serie de diferencias que explican el comportamiento de la respuesta inmune de diferentes estados patológicos.²⁴⁻²⁷

En el contexto de teorías incapaces de explicar los mecanismos de iniciación del parto; sabiendo que el embarazo representa un problema en términos de la función

inmunológica materna, por tratarse de un aloinjerto, y que la placenta es responsable de ejecutar diversas maniobras de evasión inmunológica, parece lógico pensar que la iniciación del parto se deba a una pérdida del balance de las respuestas inmunológicas mencionadas anteriormente.^{24,25}

Recientemente se ha reconocido en el ratón, la existencia de un balance delicado en la red de señales que coordinan la función de los linfocitos, sobre todo a nivel de la interfase madre/producto. En este modelo por lo menos, se ha demostrado que la placenta induce la función Th2 en el entorno de contacto con la madre, tal función es característicamente inmunosupresora y por lo tanto promueve el mantenimiento del embarazo. Aún más, se ha demostrado que hembras de esta especie, abortadoras habituales, presentan un patrón de respuesta Th1.²⁴

Si esto fuera así en el humano, la intolerancia al embarazo podría darse durante cualquier momento de la gestación, esto nos lleva a pensar que el desbalance hacia Th1 pudiera participar en la iniciación del trabajo de parto tanto en embarazos de término como pretérmino.

Conociendo las subpoblaciones de linfocitos en los diferentes compartimientos que relacionan a la madre y el feto, podemos inferir en cierta medida el microambiente de citocinas y por lo tanto definir si se trata de una respuesta Th1 o una Th2.

A la fecha no ha analizado el balance de esta relación durante el trabajo de parto o su activación anormal durante el parto pretérmino, por lo que en este estudio nos proponemos describir el sistema TH1/TH2 en el entorno materno-fetal, antes y durante el trabajo de

parto normal y comparar sus características con las de casos de pacientes con partos pretérminos.

Experimentalmente es posible alterar este balance en el ratón, al inducir la respuesta Th1 el embarazo se pierde. Es muy probable que en el humano exista una réplica de este sistema que facilita o impide la evolución del embarazo.²⁶

Definición de células CD 4+: TH1 y TH2

Los linfocitos cooperadores (CD4+) pueden ser clasificados de acuerdo con el patrón de citocinas que sintetizan. En lo subsecuente nos referiremos a ellos según sus siglas en inglés (Th).²¹

Los linfocitos Th se dividen en Th1 y Th2. Los Th1 producen selectivamente interferón γ (IFN γ), interleucina 2 (IL-1) y Factor de Necrosis Tumoral β (TNF β). Este patrón de citocinas promueve diferentes acciones tales como, producción de anticuerpos opsonizadores y fijadores de complemento, activación de macrófagos, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la hipersensibilidad retardada. Debido a esto se les considera responsables de la respuesta fagocítica del huésped.²²

Los Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13. Este patrón se encarga de hacer mas eficiente la respuesta inmune humoral, favoreciendo la producción de anticuerpos, incluyendo IgE y el isómero de IgG1, así como la inmunidad de las mucosas al promover el crecimiento, diferenciación y actividad de mastocitos y eosinófilos. También algunas de estas citocinas inhiben la función fagocítica de los macrófagos.²²

Puede ser que no sea tan clara esta polarización de la respuesta y que exista una mezcla de ambas respuestas descritas; a este es-

tado se le conoce como Th0. Este parece ser un estado transitorio en el que su diferenciación depende de estímulos externos y de la información genética individual.²²

Con este modelo Th1 y Th2 en mente es posible entender varios procesos fisiopatológicos y también parece factible desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.²²

Recientemente se ha demostrado la expresión de dos marcadores de superficie, LAG-3 y CD30, asociados con la respuesta Th1 y Th2 respectivamente. Hasta ahora no se conoce el significado biológico de la expresión de estos marcadores de superficie.²²

Estos marcadores no se presentan sistemáticamente en todos los modelos de enfermedad en donde ya se ha demostrado una respuesta Th1 o Th2. Por ejemplo, enfermedades como Crohn, asma alérgica y conjuntivitis primaveral, son enfermedades con una respuesta Th2 dominante, en las que no se ha encontrado expresado el marcador CD30.

El marcador LAG-3 esta regulado por IL 12, un poderoso inductor de Th1, tiene una buena correlación con la secreción de INF γ y no así con IL-4.²²

Origen de señales polarizadas.

Células Th murinas

Teóricamente la diferenciación fenotípica de la respuesta Th1 y Th2 de manera polarizada depende de distintos precursores, la mayoría de las investigaciones realizadas favorecen la idea de que cada factor puede inducir de manera individual tal diferenciación.²²

Ambos factores, ambientales y genéticos, determinan la diferenciación de las células Th, no obstante se desconoce el mecanismo me-

dianate el cual se lleva a cabo esta diferenciación.

Los factores ambientales a considerar son: el sitio de presentación, forma física del inmunógeno, la dosis del antígeno y el tipo de adyuvante.

El ingreso del antígeno (Ag.) a través de las mucosas oral y respiratoria, induce mas fácilmente una respuesta tipo Th2. La menor solubilidad del Ag. Induce preferencialmente Th1, así como altas y muy bajas dosis de Ag. Frecuentemente inducen respuesta Th2.²²

Una alta afinidad del antígeno peptídico por la molécula de MHC clase II resulta en una mayor producción de INF γ , mientras si la afinidad es baja, simplemente se asocia con la producción de IL-4.²²

Las células presentadoras del antígeno (APC) posiblemente participan también en la diferenciación de las células Th. Se han identificado un par de moléculas capaces de favorecer alguna de estas respuestas; estas moléculas se conocen como B7.1 y B7.2, esta última favorece preferentemente la diferenciación hacia Th2.²²

Quizá los factores que ejercen una influencia más clara en la diferenciación de las células Th son las citocinas, estas pueden ser secretadas por alguna de las células de la triada Ag./ APC/ Célula Th. Existe consenso general de que las citocinas mas críticas, en la diferenciación de células Th, durante la presentación de Ag. Son IL-12 e IL-4.²²

La IL-12 es sintetizada por células de la inmunidad celular inespecífica, se ha demostrado que en ratones con receptor de células T (TCR) – transgénico y en ratones noqueados en IL-12 son el principal determinante de la diferenciación hacia Th1.

De manera contraria IL-4 es promotor de la respuesta Th 2, este

efecto ha sido demostrado en ratones TCR – transgénico infectados con L. mayor y ratones noqueados en IL-4. Las fuentes de IL4 durante la presencia del Ag no están claramente reconocidas. Entre los candidatos figuran desde células T nativas, de memoria y efectoras, hasta células no T.²²

Las células CD4+NK1+ producen grandes cantidades de IL4; en base son las primeras en producir IL-4 después de la inyección de anticuerpos anti-CD3. Ratones deficientes de microglobulina β 2 no producen IL-4 ni IgE después de la inyección de anticuerpos anti-IgD. De manera similar ratones SJL son incapaces de producir IgE y ninguna de sus células CD4+NK1+ sintetizan IL-4 después de la inyección *in vivo* de anticuerpos anti-CD3. Estos datos sugieren que la células efectoras CD4+NK1+ son la fuente más importante de IL-4, a pesar que esto tiene poco sentido biológico.²²

Células Th humanas. Estudios realizados modelos *in vitro*, también sugieren un papel regular crítico de las citocinas, incluyendo a las producidas por células de la inmunidad natural, en la determinación del desarrollo de las células Th.

Mientras que la IL-12 favorece la diferenciación Th 1 en cultivos de células T alérgeno-específicas, su bloqueo promueve la diferenciación de Th1 hacia Th0/Th2 en células PPD-específicas. Posteriormente se demostró el efecto de IL-12 en donas celulares diferenciadas en Th2.

En cuanto al fenotipo Th2, el papel promotor de la IL-4 (recombinante) se ha demostrado en células PPD-específicas. Recientemente se mostró que la interacción de C30L y CD30 puede tener un papel importante el desarrollo de

células Th2. La presencia de anticuerpos agonistas de CD30 favorecen la diferenciación hacia Th2 en células específicas de toxoide tetánico, mientras que el bloqueo de la interacción CD30L-CD30 con un anticuerpo anti-CD30L promueve la diferenciación del fenotipo Th1.

Las posibles fuentes de IL-4 en humanos pueden ser células no T de la médula ósea, mastocitos, basófilos y eosinófilos. Por otro lado también se ha encontrado posible a células T CD45+ nativas o células T neonatales.²²

Justificación. El parto pretérmino es una complicación frecuente y grave de la gestación humana a nivel mundial. Los intentos por disminuir su impacto han tenido poco éxito y los estudios epidemiológicos encaminados a reconocer factores asociados no explican más de 40% de los nacimientos pretérmino.

Hasta ahora los pocos beneficios obtenidos en medidas preventivas y/o terapéuticas por el recién nacido y la madre, han sido costosos. Una alternativa para hacer frente a este problema es conocer a fondo las señales involucradas en el inicio, con el fin de intervenir estas determinantes biológicas y así impedir el fenómeno. Sin embargo, aún se desconocen los mecanismos de iniciación del trabajo de parto, y las teorías hasta ahora propuestas muestran un panorama oscuro.

La participación de citocinas en RPM y dilatación cervical, hacen pesar que, eventos encaminados hacia un fin común (nacimiento del feto) compartan con la actividad uterina los mismos mecanismos de iniciación.

Hasta el momento no existen trabajos en la literatura que contemplen el balance de la respuesta inmune TH1/TH2 como partici-

pantes de la iniciación del trabajo de parto.

Objetivo general. Esta línea de investigación pretende identificar y caracterizar los cambios en la respuesta inmune durante el trabajo de parto normal y pretérmino.

Objetivo específico. Se pretende cuantificar las subpoblaciones de linfocitos en los compartimentos materno, placentario y fetal, de pacientes con nacimientos pretérmino y de término, con y sin trabajo de parto.

Metodología. Se estudiaron tres grupos de pacientes que resolvieron su embarazo en los Hospitales "Dr. Manuel Gea González" y en el Instituto Nacional de Perinatología, durante el período comprendido entre Abril de 1997 y Mayo de 1998.

Todas las pacientes incluidas en el estudio firmaron una carta de consentimiento informado, después de haber sido informadas de los objetivos, procedimientos y riesgos del estudio.

Criterios de inclusión. 1. Pacientes sin complicaciones médicas como: diabetes mellitus, asma, artritis reumatoide, lupus eritematoso, hipertensión arterial sistémica crónica y nefropatías. 2. Pacientes con complicaciones obstétricas como: malformaciones uterinas, placenta previa, acretismo placentario, preeclampsia, incompetencia ístmica cervical, síndrome antifosfolípido primario, óbito, polihidramnios y oligohidramnios severos. 3. Pacientes sin complicaciones infecciosas detectadas clínicamente como: corioamnionitis, pielonefritis, infecciones cervicovaginales y de vías urinarias bajas. 4. Pacientes sin

alteraciones fetales detectadas por clínica o ultrasonido. 5. Según la edad gestacional de los embarazos se incluyeron en los siguientes grupos:

Grupo 1 (Pretérmino). Pacientes con embarazos entre 24 y 36 semanas de gestación, calculadas por fecha de última menstruación (FUM) o por ultrasonido (US) realizado durante el primer trimestre de gestación, corroborada por la valoración de Capurro en el recién nacido. Con fase activa de trabajo de parto, sin importar la vía de resolución.

Grupo 2 (Término). Pacientes con embarazos mayores a 37 semanas de gestación, calculadas por FUM o por US, resuelto por vía vaginal.

Grupo 3 (Control). Pacientes con embarazos mayores a 37 semanas de gestación, calculadas por FUM o por US, sin trabajo de parto y resuelto por cesárea, indicada por cualquier causa materna, obstétrica y fetal excepto las indicadas arriba.

Criterios de exclusión. 1. Pacientes que no deseen participar en el estudio. 2. Pacientes con diagnóstico de alteraciones médicas, obstétricas, infecciosas y fetales mencionadas en los criterios de inclusión. 3. Pacientes con embarazos menores a 24 semanas de gestación.

Criterios de eliminación. Pacientes en las que no se obtengan resultados mediante citometría de flujo o por cualquier alteración durante la toma o procesamiento de la muestra.

Diseño del estudio. Se trata de un estudio transversal, comparativo y abierto. Realizado con una muestra piloto de cinco pacientes.

Muestras de sangre. Se obtuvieron muestras de sangre de tres

Tabla I

Mezcla de anticuerpos monoclonales empleados en el sistema IMK-Plus

Reactivo	Anticuerpos (anti CD)	Subpoblación identificada
1	CD3+	Linfocitos T totales
	CD19+	Linfocitos B
2	CD4+	Linfocitos T cooperadores
	CD8+	Linfocitos T citotóxicos
3	CD3+	Linfocitos T totales
	HLA DR+	Linfocitos T activados
4	CD3+	Linfocitos T totales
	CD16+/CD56+	Células NK

diferentes compartimientos de cada paciente:

1. Sangre materna (SM), 10 ml tomados por venopunción de alguna vena superficial del antebrazo, durante las primeras 24 horas de ingreso al hospital.

2. Sangre retroplacentaria (SR), 10 ml tomados con pipeta paster de la cara materna de la placenta, inmediatamente después del alumbramiento.

3. Sangre de cordón (SC), 10 ml tomados del cordón umbilical (arterias y venas umbilicales) por drenado inmediatamente del alumbramiento.

Todas las muestras fueron recolectadas en tubos de polipropileno de 15 ml con 150 ml de EDTA.

Métodos de laboratorio: Descripción de la técnica de marcaje de las células.

1. Se tomó un ml de sangre con anticoagulante, de cada compartimiento, con 100 a 150 ml EDTA (ácido etilendiaminotetracético, Gibco, ARL) debidamente homogeneizada.

2. Se identificaron seis tubos por muestra, en los cuales se mezclaron 100 ml de sangre y 50 ml de los diferentes anticuerpos monoclonales que aparecen en la tabla I, se dejaron en incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos.

3. Se agregaron 2 ml de solución de lisis al 10% (Becton Dickinson Co.), con la intención de destruir los eritrocitos, efecto conseguido después de 10 minutos.

4. Se centrifugaron a 300 x g durante cinco minutos y se decantó de un golpe el sobrenadante. El paquete celular se resuspendió en solución de PBS, y después se repitió el lavado de las células marcadas.

5. Finalmente las células marcadas con los anticuerpos se fijaron con paraformaldehído (Fisher Co) al 1% en solución de PBS.

6. La adquisición y análisis de las muestras se realizó en un citómetro de flujo (FacScan), en un lapso no mayor a 48 horas, utilizando el paquete de Lysys II.

Se utilizaron las variables FSC (Forward scatter channel) versus SSC (Side scatter channel), para definir la región de linfocitos, a partir de la cual se determinaron las proporciones de las subpoblaciones de linfocitos, al determinar la fluorescencia mostrada por dicha región en el canal 1 (variable X) versus el canal 2 (variable Y).

Análisis de subpoblaciones de linfocitos. La identificación y cuantificación de cada una de las subpoblaciones de linfocitos se realizó por citometría de flujo, el marcaje de los antígenos de superficie se hizo utilizando el sistema comercial IMK-Plus (Becton Dickinson Co.) el cual emplea la mezcla de dos anticuerpos monoclonales por reacción. La adquisición e interpretación de las muestras, se llevó a cabo en un citómetro de flujo FacScan marca Becton Dickinson, utilizando el paquete Lysys II.

Los resultados expresan la proporción de linfocitos de cada subpoblación encontrados en la sangre de los diferentes compartimientos, después de contar 10,000 eventos de los cuales sabemos que aproximadamente 4,000 de éstos son linfocitos.

Los resultados se presentaron de manera descriptiva, utilizando medias y desviaciones estándar. La comparación entre los grupos se realizó utilizando pruebas no paramétricas dada la distribución no Gaussiana.

■ RESULTADOS

Para este estudio piloto se incluyeron a cinco pacientes de cada grupo, los resultados de la citometría de flujo se compararon, entre los diferentes grupos y compartimientos. Las tablas II-IV, muestran la media y desviación estándar de linfocitos de cada subpoblación encontrados en los compartimientos de los diferentes grupos estudiados.

Tabla II

Subpoblaciones de linfocitos en sangre materna

Sangre materna	Cooperadores	Citotóxicos	Linfocitos B	Activados	NK
Control	1410+/-418	1424+/-194	380+/-84	333+/-298	546+/-396
Término	1300+/-450	1327+/-198	466+/-176	275+/-99	357+/-248
Pretrmino	1346+/-254	1440+/-444	503+/-268	478+/-284	545+/-197

Tabla III

Subpoblaciones de linfocitos en sangre de cordón

Sangre cordón	Cooperadores	Citotóxicos	Linfocitos B	Activados	NK
Control	1826+/-494	920+/-132	453+/-300	28+/-10	548+/-482
Término	1056+/-376*	1022+/-318	370+/-180	21+/-13	766+/-421
Pretérmino	1663+/-458	1062+/-358	344+/-180	370+/-245*	794+/-381

* P > 0.05

Tabla IV

Subpoblaciones de linfocitos en sangre retroplacentaria

Sangre retroplacentaria	Cooperadores	Citotóxicos	Linfocitos B	Activados	NK
Control	1131+/-438	1306+/-436	286+/-187	272+/-280	629+/-366
Término	1081+/-180	1263+/-423	300+/-273	272+/-280	858+/-515
Pretérmino	1031+/-376	1628+/-331	407+/-152	772+/-427	779+/-106

La proporción de subpoblaciones de linfocitos en los diferentes compartimentos en todas las pacientes estudiadas fueron similares, excepto los linfocitos T activados en sangre de cordón los cuales mostraron estar significativamente elevados, con la misma tendencia pero sin una significancia estadística; se encontraron también elevados los linfocitos T activados en sangre retroplacentaria de las pacientes con parto pretérmino.

Es importante recalcar que las desviaciones estándar de todas las determinaciones son sumamente amplias, en algunas inclusive, son mayores a la media.

Los linfocitos cooperadores fueron significativamente menores en la sangre de cordón de pacientes con embarazo de término, al compararlos con los controles.

■ COMENTARIO

Los resultados de este estudio son parte de un proyecto de in-

vestigación que incluye, además de la cuantificación de subpoblaciones de linfocitos, la determinación de citocinas y la cuantificación de RNA's mensajeros por RT-PCR.

Así mismo es importante aclarar que las subpoblaciones no hablan directamente de las respuestas Th1 o Th 2 sucedidas en el compartimiento, ya que son simplemente el reflejo de las citocinas prevaletentes en el microambiente. Sin embargo consideramos importante su exploración para ser tomada como punto de partida de este proyecto.

De las diferencias encontradas entre partos pretérmino y grupo testigo destaca la marcada aparición, en sangre de cordón, de linfocitos activados en partos pretérmino. Esto podría significar que realmente la señal de iniciación aparece en un principio en el feto, y que además los mecanismos mediante los cuales se inicia el trabajo

de parto normal son diferentes a los que inician prematuramente la actividad uterina.

El hecho de que la señal inicie en el compartimiento fetal, plantea un par de interrogantes: La primera sería la confirmación de que los linfocitos activados sean de origen fetal o bien que el feto haya descubierto, por alguna razón, antígenos que activan los linfocitos T de origen materno; la segunda interrogante se refiere al hecho de descubrir cuales serían los estímulos que orillarían al feto a promover su propia expulsión.

El origen de los linfocitos será explorado en una de las fases siguientes del proyecto, extrayendo DNA de los linfocitos provenientes de los tres compartimentos. Si los linfocitos fuesen de origen fetal, las investigaciones siguientes deberán encaminarse hacia la exploración de estímulos desfavorables o apremiantes para el feto o bien hacia los mecanismos de adaptación de éste a estos estímulos. Si fuesen de origen materno, las investigaciones deberían encaminarse hacia la búsqueda de los antígenos responsables de su activación.

Es importante que la muestra de esta investigación se amplíe con el fin de disminuir la dispersión de las observaciones y de enfatizar las diferencias encontradas.

Estamos seguros que esta línea de investigación, recientemente explorada, puede dar respuestas fehacientes en el conocimiento de los mecanismos responsables de la fase de iniciación uterina.

Referencias

1. World Health Organization. The incidence of low birth weight: A critical review of available information. World health Stat 1980; 33: 197.
2. Schlesinger ER, Allaway NC. The combined effect of birth weight and length of gestation on neonatal mortality among single premature births. Pediatrics 1995; 15: 698.

3. Pritchard JA, Mac Donald PC, Grant NE Eds. Preterm and postterm pregnancies and fetal growth retardation. En *Obstetrica de Williams*. De 17. Editorial Interamericana. 1990; 1230.
4. Missouri Revised Statutes. Section 1993: 165.
5. Kramer MS, Platt R. And Hong Y. Preventing preterm birth: Are we making any progress? Abstract from congress: Preterm birth; Etiology, Mechanism and prevention. Charleston, South Carolina. 1997.
6. Vadillo-Ortega F, González-Avila G, Karchmer S, Cruz NM, Ayala-Ruiz A, Selman-Lama M. Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membranes. *Obstet Gynecol*; 1990; 75: 84.
7. Casey ML, Cook SM, Beutler B, Milewich L, Mac Donald PC. Cachectin/ tumor necrosis factor- α formation in human decidua: potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J Clin Invest*. 1989; 83: 436.
8. Casey ML and Mac Donald PC. Human parturition: Distinction between the initiation of parturition and onset of labor. *Sem Reprod Endocrinol* 1993; 11: 2272.
9. Friedman EA. Evolution of graphic analysis of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 26: 279.
10. Amon E, Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ, Petrie RH. Premature labor. In *Medicine of the fetus and mother*. JB Lippincott Company, Philadelphia 1992.
11. Casey ML, Winkel LA, Porter JC and Mac Donald PC. Endocrine regulation of parturition. *Clin Perinatol* 1983; 10: 709.
12. Cunningham FG, Mac Donald PC and Grant NE. En *Williams Obstetrics*. 18th de Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1989.
13. Casey ML and Mac Donald PC. Human parturition: Prostaglandins and cytokines are esquelae of labor. In *Momex R, Jaffiol C, Lecrec (eds): Progress in endocrinology: The proceedings of the ninth international congress of endocrinology*. London: Partenon Publishing 1993.
14. Chardt: The role of the posterior pituitaries of mother and fetus in the spontaneous parturition. En *Comile KS, Cross KW, Dawes GS (eds): Fetal and neonatal physiology*. Cambridge, Cambridge University press, 1973: 579.
15. Keirse MJNC: Endogenous prostaglandins in human parturition. En *Keirse M, Anderson A, Gravenhorst J (eds): Human parturition*, The Hague, Netherlands: Martius Nyhooff Publishers 1979; 101-142.
16. Chalis JRG, Olson DM. En *Knobil E, Nellis J (eds): The physiology of reproduction*, 2da. New York. Raven Press 1988; 2177-216.
17. Keirse MJNC, Turnbull AC. The fetal membranes as a possible source of amniotic fluid prostaglandins. *Br J Obstet Gynecol* 1976; 83.
18. Mac Donald PC, Porter JC, Shwarz BE, Hohnston JM. Initiation of parturition in the human female. *Sem Perinatol* 1978; 2: 273-86.
19. Abbas AK, Lichtman AH, Fober JS. In *Cellular and molecular immunology*. 3 De. W.B. Saunders Company. 1997.
20. Roitt I. *Immunología* 7th edición. Madrid, Editorial médica panamericana 1994; 127-47.
21. Mosmann TR, Cloffman RL. TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.
22. Rogmanani S. Short analytical review Th1 and Th2 in human diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80: 225.
23. Romanani S. Lymfokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 227-57.
24. Wegmann TG, Lin H, Gilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal fetal relationship: Is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353-56.
25. Wood GW. Is restricted antigen presentation the explanation for fetal allograft survival? *Immunol Today* 1994; 15: 15-18.
26. Clark DA, Chaouat G, Mogil R, Wegman TG. Prevention of spontaneous abortion in DBA/2-mated CBA/J mice by GM-CSF involves CD8⁺ T cell-dependent suppression of natural effector cell cytotoxicity against trophoblast target cells. *Cell Immunol* 1994; 154: 143-43.
27. Mosmann TR. Properties and functions of Interleukin 10. *Adv Immunol* 1994; 56: 1-26.

Calidad embrionaria en la utilización de urofollitropina vs FSH recombinante para fertilización *in vitro*

■ Dr. Carlos Contreras Bretherton; Dr. Rey David Vargas; Dr. Fco. Javier Cedillo; Dra. Rosabella Vilchez; Dra. Daria Das Neves; Dr. Miguel Angel Bernal; Dr. José Ramón Verez Ruiz; Dr. Jorge Jaroslav Stern Colin y Nunes; Dr. Alfonso Gutiérrez Nájara.

■ RESUMEN

Comparar la calidad embrionaria obtenida de acuerdo a la utilización de Urofollitropina vs la FSH recombinante para Fertilización *in vitro*. Estudio retrospectivo, comparativo y observacional, analizándose los datos de 130 pacientes, que ingresaron al programa de Fertilización *in vitro* de septiembre 1997 hasta marzo 1998, al azar, no aleatoria, dividiéndose en dos grupos de 65 pacientes recibiendo el primer grupo Urofollitropina, mientras que el segundo recibió FSH recombinante y ambos grupos recibieron también menotropinas (HMG). Se evaluó: a) Puntos finales de eficiencia (número de folículos, ovocitos capturados, embriones transferibles y embarazos), b) Puntos finales de eficacia (dosis total administrada, duración del tratamiento), c) Puntos de Seguridad (incidencia de embarazo múltiple y/o hiperestimulación ovárica). En cuanto a la calidad embrionaria, se tomó en cuenta la clasificación de Remohi y col. El primer grupo recibió 2025 UI de Urofollitropina en promedio, 1425 UI de HMG en 13.1 días, obteniéndose 1024 folículos, 907 óvulos capturados, 251 embriones transferibles (29.9%) con 18 embriones

congelados, de dos pacientes que presentaron datos de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica moderada, por lo que no se les realizó la transferencia embrionaria. De estos 251 embriones transferibles, 79 fueron de calidad 1+ (30.8%), 99 de 2+ (38.6%), 43 de 3+ (16.8%), 21 de 4+ (8.2%) y 14 de 5+ (5.4%), ocho pacientes se embarazaron (12.3%), una presentó aborto espontáneo, otra presentó embarazo múltiple con tres productos y las seis restantes con producto único, normoevolutivos. El segundo grupo recibió 3400 UI de FSH recombinante en promedio, 1312.5 UI de HMG en 13 días, obteniéndose 712 folículos, 640 ovocitos capturados, con 212 embriones transferibles (33.1%) y 10 embriones congelados, de estos 212 embriones transferibles, 61 fueron de calidad 1+ (28.7%), 55 de 2+ (26%), 56 de 3+ (26.4%), 29 de 4+ (13.7%) y 11 de 5+ (5.1%). nueve pacientes se embarazaron (13.8%), siete con embarazo único normoevolutivo, otra paciente con un huevo muerto y retenido, la última paciente presentó un embarazo ectópico tubárico no roto. No hubo diferencia significativa en ambos grupos en cuanto a la edad de las pacientes, dosis recibidas de ambos tipos de FSH ni de HMG,

pero sí la hubo en cuanto al número de ovocitos capturados, cantidad y calidad embrionaria (en especial 1+ y 2+) a favor del grupo que recibió urofollitropina, en especial en las menores de 35 años de edad. En este estudio se observó mejor calidad y cantidad embrionaria obtenida con el uso de Urofollitropina a comparación de la FSH recombinante para fertilización *in vitro*.

(Contreras B. C., y col. *Calidad embrionaria en la utilización de urofollitropina vs FSH recombinante para fertilización in vitro*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 216)

■ SUMMARY

There were no differences in both groups as to the age of the patients; received doses of both types of FSH, nor HMG; but there was as to the amount of captured oocytes, amount, and quality, embryonic, in special 1+ 2+ in favor of the group that received urofollitropine, specially under 35 years of age. In this study there was better quality and amount, embryonic, obtained with the use of urofollitropine, as compared with FSH recombinant for *in vitro* fertilization.

(Contreras B. C., y col.: *Embryonic quality obtained with the use of urofollitropine vs recombinant FSH for in vitro fertilization*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 216)

Debido al enorme desarrollo de la fertilización in vitro (FIV), que ha introducido nuevos conocimientos en mecanismos que controlan la hiperestimulación ovárica inducida por las gonadotropinas, se ha demostrado que la Hormona Folículo Estimulante (FSH) es capaz de reclutar pequeños folículos antrales, de mantener el desarrollo folicular múltiple hasta el estado preovulatorio y, consecuentemente, de aumentar el número de ovocitos fertilizables.

En 1960 Lutenfeld y col publicaron los resultados obtenidos de la estimulación folicular, ovulación y embarazos en mujeres anovulatorias tratadas con gonadotropinas obtenidas de orina de mujer menopáusicas (HMG) que contienen iguales cantidades y actividad de Hormona Folículo Estimulante (FSH) y de la Hormona Luteinizante (LH), con una relación de FSH/LH de 1.

Recientemente ha aparecido una preparación de FSH urinaria altamente purificada (Urofollitropina), que teóricamente ofrece ventajas sobre la HMG cuando se emplea para inducción de la ovulación, particularmente en mujeres con ovarios poliquísticos (PCO), ya que estas pacientes se caracterizan por niveles séricos de LH elevados, y el empleo de esta FSH purificada fue atractivo al no contener casi LH, ya que la relación de FSH/LH es igual o mayor de 60.

Utilizando tecnología de ADN recombinante y técnicas de cultivo celular altamente definidas, actual-

mente se están elaborando a escala industrial gonadotropinas a partir de ADN recombinante, dando lugar a la FSH recombinante, que contiene hasta 99% de pureza y ninguna actividad de LH.

Durante los últimos años, la FSH se ha empleado, bien en combinación con HMG, o como alternativa a ella, en muchos protocolos de inducción de la ovulación o en reproducción asistida.

Generalmente las técnicas de reproducción asistida requieren de Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC) para incrementar el número de gametos femeninos y así aumentar las probabilidades de que el tratamiento tenga éxito.

Esta "superovulación" se logra mediante el tratamiento médico con Gonadotropinas Menopáusicas Humanas (HMG), Urofollitropina, y actualmente con la FSH recombinante (rFSH).

En este estudio, nuestro objetivo es comparar la medida embrionaria obtenida de acuerdo a la utilización de Urofollitropina vs de rFSH para fertilización *in vitro*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio retrospectivo, comparativo y observacional que se llevó a cabo de manera consecutiva, al azar y no aleatoria, analizándose los datos de 130 pacientes que ingresaron sólo al programa de FIV desde el mes de septiembre de 1997 hasta el mes de marzo de 1998, para lo cual se dividieron en dos grupos de 65 cada uno.

- 1) Pacientes que recibieron FSH urinaria pura + HMG
- 2) Pacientes que recibieron FSH recombinante + HMG

En cada paciente, se obtuvieron los siguientes datos: edad, dosis y duración de los medicamentos

aplicados, número de folículos y ovocitos obtenidos, calidad y número total de embriones transferibles y cuántos se congelaron, si se embarazó o no y con cuántos productos e incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica.

En los programas de Fertilización in vitro (FIV), los puntos finales de eficacia que valoran las propiedades de las diferentes gonadotropinas son: 1) Número de folículos, 2) Número de ovocitos, 3) Número de embriones transferibles y 4) Número de embarazos.

En cuanto a los puntos finales de eficacia se valora: 1) Dosis total del medicamento en unidades internacionales y 2) Duración del tratamiento en días. Y por último, los puntos finales de Seguridad: 1) Frecuencia de embarazos múltiples y 2) Frecuencia de síndrome de hiperestimulación ovárica.

En cuanto a la clasificación de la calidad embrionaria, según Remohi y col. se toma en cuenta el número de blastómeras y el grado de fragmentación que presentan, calificando el embrión en 5 grados a saber:

Grado 1+ Blastómeras íntegras sin fragmentación

Grado 2+ Blastómeras íntegras con escasa fragmentación

Grado 3+ Al menos 1/4 de las blastómeras están fragmentadas

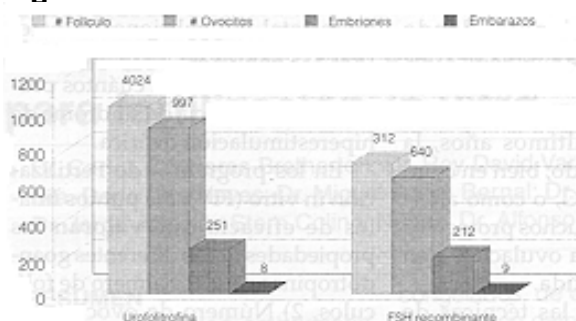
Grado 4+ Embrión con al menos la mitad de sus blastómeras fragmentadas

Grado 5+ Embrión totalmente fragmentado

RESULTADOS

En el primer grupo, el promedio de edad de las pacientes fue de 33 años ($sd \pm 4.33$), recibiendo dosis total de FSHu en promedio de 2025 UI ($sd \pm 901.8$) y además HMG en promedio de 1425 UI ($sd \pm 553.5$),

Figura 1



Puntos finales de eficiencia

con un promedio de 13.1 días (sd+/-1.1) de tratamiento y obteniéndose un total de 1024 folículos y 907 óvulos capturados, siendo en promedio de 14 pacientes (sd+/-8.72), con un total de embriones transferibles de 251 (29.5%). No hubo embriones congelados en este grupo.

De éstos 251 embriones transferibles, 79 fueron de calidad 1+ (30.8%), 99 fueron de 2+ (38.6%), 43 fueron de 3+ (16.8%), 21 fueron de 4+ (8.2%), 114 fueron de 5+ (5.4%), ocho de estas 65 pacientes, se embarazaron (12.3%), una de ellas presentó un aborto espontáneo, otra paciente presentó un embarazo múltiple normoevolutivo con tres productos y las seis pacientes restantes con embarazo único normoevolutivo.

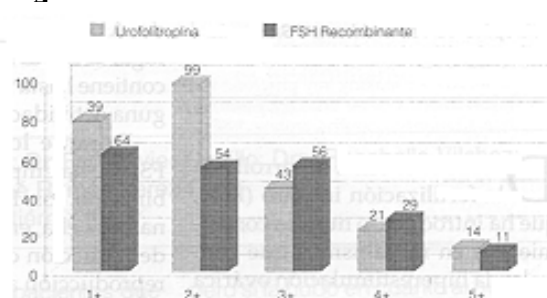
Dos de las 65 pacientes (3.07%), presentaron datos de síndrome de hiperestimulación ovárica Leve

(una con E2 de 10,375 y la otra con E2 de 11,480), motivo por el cual no se realizó transferencia embrionaria y remitió el cuadro con tratamiento médico.

En el segundo grupo el promedio de edad de las pacientes fue de 34 años (sd+/-5.1), recibiendo dosis total de rFSH en promedio de 3400 UI (sd+/-1426.8) y de HMG en promedio de 1312.5 UI (sd+/-906) en un promedio de 13 días (sd+/-0.95) de tratamiento, obteniéndose un total de 712 folículos y 640 ovocitos capturados, siendo en promedio de ocho pacientes (+/-6.51), con un total de embriones transferibles de 212 (33.1%). De estos 212 embriones, 61 fueron de calidad 1+ (28.7%), 55 fueron de 2+ (26%), 56 fueron de 3+ (26.4%), 29 fueron de 4+ (13.7%) y 11 fueron de 5+ (5.1%). (figura 1).

Nueve pacientes de este grupo se embarazaron (13.8%), siete de ellas

Figura 2



Calidad embrionaria

con embarazo único normoevolutivo, otra paciente presentó un huevo muerto y retenido para lo cual se le realizó legrado uterino con resultado histopatológico de vellosidades coriales normales, y la última paciente presentó un embarazo ectópico tubárico no roto, por lo cual fue intervenida por vía laparoscópica. En tres pacientes se congelaron 10 embriones (3, 3 y 4 respectivamente).

En ninguna paciente se presentó síndrome de hiperestimulación ovárica ni embarazos múltiples.

■ CONCLUSIONES

En cuanto a la edad de las pacientes no hubo diferencia significativa ($p>0.8$) que pudiera influir en los resultados obtenidos, como tampoco tuvo significancia estadística la dosis utilizada de las diferentes FSH ($p=0.39$), ni el apoyo de HMG en ambos grupos ($p=0.22$). En cuanto a la cantidad de ovocitos capturados, fue mayor en el grupo de la urofollitropina, así como la calidad y cantidad embrionaria obtenida, observándose una diferencia estadística significativa a favor del uso de urofollitropina, en pacientes menores de 35 años de edad, sobre todo en los embriones de calidad 1+ ($p<0.001$) y de calidad

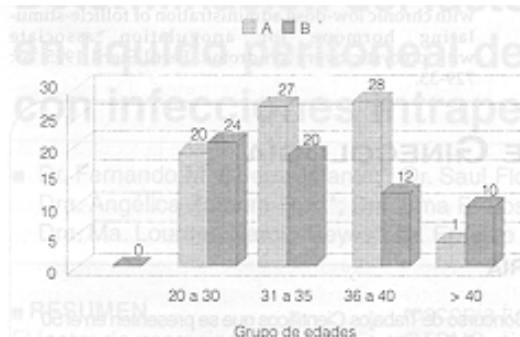
Tabla I

Calidad embrionaria

Edad	1+	A	B	2+	A	B	3+	A	B	4+	A	B	5+	A	B
20 A 30	20	21		20	21		11	23		4	8		4	2	
31 A 35	27	19		50	20		20	16		7	7		7	6	
36 a 40	28	12		19	14		11	16		3	14		3	5	
Más de 40	4	11		4	8		2	1		7	0		0	12	

A = Urofollitropina
B = FSH recombinante

Figura 3



Calidad embrionaria 1+

2+ ($p=0.0005$), representando esto el 69.53% de los embriones transferibles.

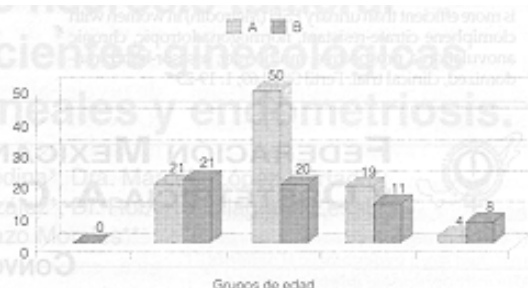
También se observó que por grupos de edades, predomina los embriones de calidad 1+ (31 a 40 años) y 2+ (31 a 35 años) en el grupo de Urofollitropina, a diferencia de la FSH donde predominan los de 3+ (20 a 30 años) y conforme aumenta la edad predominan los 4+ y 5+ en el grupo que recibió FSHG recombinante.

En cuanto al porcentaje bajo de embarazos logrados en este estudio

con diferentes orígenes de la FSH, puede explicarse o ser debido a que sólo se incluyeron en este estudio a pacientes que ingresaron para fertilización in vitro y se excluyeron aquellas que ingresaron para alguna otra técnica de reproducción asistida.

Llama la atención la diferencia encontrada en este estudio con respecto a lo informado en la literatura por Out y Coeling Bennink, ya que ellos informan que la eficacia de la FSH recombinante fue superior a la Urofo-

Figura 4



A = Urofollitropina

B = FSH Recombinante

Calidad embrionaria 2+

litropina, pues se recuperaron mayor número de ovocitos y se obtuvieron embriones de mejor calidad en parte esto puede ser debido a que en ese estudio se estudiaron 1000 casos contra 130 en éste.

Queda pendiente para un estudio posterior, observar los resultados obtenidos en una misma paciente al ser hiperestimulada con estos mismos medicamentos en comparación, en diferentes ciclos, ya que esto nos daría una mejor respuesta de cuál es mejor sobre el otro.

Referencias

1. Remohi J, Simon D, Pellicer A, Bonilla-Musoles F. Reproducción Humana. Edit McGraw-Hill, Interamericana, 1996. Pp 249 a 77 y 339 a 47.
2. Vecek L. Evaluación de Ovocitos y Preembriones en el laboratorio FIV. En Remohi J, Pellicer A, Bonilla-Musoles F (Eds) Avances en Reproducción Asistida, Madrid, Ediciones Díaz de Santos S. A. 1992 Pp 117-62.
3. Out HJ, Coeling Bennink HJT. Orgyn Edición Especial 1996.
4. Recombinant Human FSH study group. Clinical assesment of recombinant human follicle-stimulating hormone in stimulating ovarian follicular development before in vitro fertilization. Fertil Steril 1995; 63: 77-86.
5. Out HJ, Manaerts BMJL, Driessen SGAJ, Coeling Bennink HJT. A prospective, randomized, assessorblind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle-stimulation hormone (Puregon vs Metrodin) in vitro fertilization. Human Reprod 1995; 10: 2534-40.
6. Lunenfeld B, Menzi A, and Volet B. Clinical effects of human post menopausal gonadotropins. Acta Endocrinol (Kbh) Supl 1960; 51: 587.
7. Lunenfeld B. Treatment of anovulation by human gonadotropins. Int J Obstet Gynecol 1963; 8: 799.
8. Thompson LR, Hnasen LM. Pergonal (menotropin). A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. Fertil Steril 1970; 21: 844.
9. Devroey P, Mannaes B, Smits J, Coeling Bennink K, Van Steirteghem A. Clinical outcome of a pilot efficacy study on a recombinant human follicle stimulating hormone (org 32489) combined with various gonadotropin releasing hormone agonist regimen. Human Reprod 1994; 9: 1064-9.
10. Lunenfeld B, Mashiah S, Blankstein J. Induction of ovulation with human gonadotropins In: Shearman R (ed.). Clinical reproductive endocrinology. Churchill Livingstone, London, 1985; 523.
11. Ulloa-Aguirre A, Espinoza R, Damian-Matsumura P, Chappel SC. Immunological and biological potencies of the different molecular species of gonadotropins. Human Reprod 1988; 3: 491-501.
12. Anderson RE, Craugh JM, Chang RJ, Stanczyk FZ, Lobo RA. A pharmacodynamic comparison of human urinary stimulating hormone and human menopausal gonadotropins in normal women and polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1989; 52: 216-20.
13. Devroey P, Van Steirteghem A, Mannaerts B, Coeling Bennink K. Succesfull in vitro and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH. Lancet 1992; 339: 1171.

14. Herjan J, T. Coelingh Bennink, Bart CJM Fauser, Henk J. Out: Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH, Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective, multicenter, assessor-blind, randomized, clinical trial. *Fertil Steril* 69; 1: 19-25
15. Homburg R, Ley T, Ben Rafael Z. A comparative prospective study of a conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 729-33.

Determinación del factor de necrosis tumoral en líquido peritoneal de pacientes ginecológicas con infecciones intraperitoneales y endometriosis.

■ Dr. Fernando M. Guerra-infante*; Dr. Saul Flores-Medina*; Dra. Marcela López-Hurtado*; Dra. Angélica Zamora-Ruiz*; Dra. Irma E. Sosa González*; Dr. Roberto Villagrana Zesatti*; Dra. Ma. Lourdes Narcio Reyes*; Dr. Ernesto Castelazo Morales**

■ RESUMEN

El factor de necrosis tumoral (TNF- α) es una citocina que esta presente en el líquido peritoneal (LP) de pacientes con endometriosis y enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). Esta citocina se produce como respuesta a fenómenos inflamatorios y a procesos infecciosos, por su efecto proinflamatorio y citotóxico se considera que esta participando en patologías ginecológicas, aumentando la respuesta inmunológica y provocando la destrucción de las células epiteliales del tejido tubo ovárico. El objetivo del estudio fue determinar la presencia de TNF- α en el LP de pacientes con infertilidad por endometriosis (IED), esterilidad por obstrucción tubo ovárica no quirúrgica (OTBNQ) y EPI, así como su correlación con los diferentes microorganismos. Se colectó 10 ml del LP de pacientes mediante laparoscopia, el cual fue empleado para la determinación de TNF- α mediante citotoxicidad celular sobre células L-929 y para el análisis microbiológico empleado medios específicos y cultivo en células Mc Coy para el aislamiento de bacterias aerobias, anaerobias y Chlamydia trachomatis respectivamente. Los resultados de lapa-

roscopia fueron: 32 pacientes con OTBNQ; siete con IED; 30 con EPI y cuatro con miomas y adherencias. El 54% de los LP mostró actividad de TNF- α . El 50.7% de las pacientes fue cultivo positivo, de las cuales 31.5% presentaron EPI. Chlamydia trachomatis (16%) fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia. El 59.4% de las pacientes OTBNQ presentó actividad de TNF- α en LP, sólo en 4% de estas pacientes se logró el aislamiento bacteriano con actividad citotóxica. En conclusión, la detección de TNF- α puede ser útil en el diagnóstico de infecciones y procesos inflamatorios activos en pacientes que no muestran la sintomatología característica de estos padecimientos y que asisten a la clínica de esterilidad por su incapacidad para embarazarse.

(Guerra F. M. y col. *Determinación del factor de necrosis tumoral en líquido peritoneal de pacientes ginecológicas con infecciones intraperitoneales y endometriosis.* Ginec Obst Mex 1999; 67: 221)

■ SUMMARY

Tumor necrosis factor (TNF- α) is a cytokine which can be found in peri-

toneal fluid (PF) of patients with endometriosis and pelvic inflammatory disease (PID) as a response of inflammatory disorder and infections diseases. The cytotoxic effect of this cytokine could be participating in the pathology of different gynecologic problem and be accountable of the high immunological response and damage on the tubal epithelium. The objective of this study was determine the presence of TNF- α in PF of endometriosis patients, fallopian tube occlusion (FTO) and PID and their correlation with different isolated bacteria. Ten milliliter PF were collected and cultured in artificial medium and Mc Coy culture cells for isolation of aerobic, and anaerobic bacteria and Chlamydia trachomatis from 73 patients by laparoscopy. The TNF- α activity was determined by L-929 cells endometriosis, 30 PID and 4 had miomas and adhesions. The 50.7% of patients were culture positive, from these, 31.5% were PID. Chlamydia trachomatis (16%) was the most frequently isolated bacteria in these patients. 59.4% of FTO patients displayed TNF- α activity. However, only 4% showed positive isolation, in conclusion the detection of TNF- α could be useful in active infectious and inflammatory

diseases in patients which not present symptomatologic characteristic of these illnesses and plus being attended at for sterility clinical as a result of their incapacity to get pregnant.

(Guerra I. F. M., y col. *Determination of tumoral necrosis factor in peritoneal fluid from gynecological patients with intraperitoneal infections and endometriosis*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 221)

El líquido peritoneal (LP) es un exudado rico en enzimas y células que participan en los procesos inflamatorios, por lo que estos exudados pueden actuar de manera importante en la fertilización y en el desarrollo embriogénico.¹⁻³ Esto ha motivado que se tenga un gran interés en conocer los componentes humorales y celulares del líquido peritoneal de mujeres con diferentes patologías ginecológicas como infertilidad, esterilidad y enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). Algunos estudios al respecto han informado que el LP de pacientes con endometriosis presenta un incremento en el número de macrófagos, en comparación con el LP de mujeres que no muestran esta enfermedad, además se ha observado que estas células presentan una mayor activación y capacidad fagocítica.²⁴ Esta activación acentuada puede deberse posiblemente a la presencia de niveles altos de interleucina 1, (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (INF- γ) RANTES,⁵⁻⁹ citocinas que presentan actividades quimiotácticas y de activación de macrófagos y linfocitos.

La presencia de niveles altos de algunas de estas citocinas en el LP, han sido descritos, como indicado-

res en el diagnóstico de algunas patologías ginecológicas⁵⁻⁹, como es el caso de endometriosis, en donde se ha señalado la presencia de niveles altos de IL-1,⁵ TNF- α ⁶ y RANTES.⁹ Un interés especial se ha tenido sobre el TNF- α , debido a los diversos efectos que esta citocina puede tener sobre las células de la respuesta inmunológica, como señal de inflamación, así como por su actividad citotóxica. El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de TNF- α en el LP de pacientes con diversos problemas ginecológicos como infertilidad, esterilidad y EPI, así como su correlación con los diferentes microorganismos aislados como posibles causas de producción de esta citocina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. Se estudiaron 73 pacientes que asistieron a la clínica de esterilidad o infertilidad, a todos ellos se les realizó estudio de laparoscopia para conocer la causa de su esterilidad o infertilidad, durante el estudio se tomó la muestra de líquido peritoneal, para realizar la determinación de TNF- α y el cultivo microbiológico.

Técnica de laparoscopia. La paciente fue colocada en posición de litotomía, bajo anestesia general, previa asepsia y antisepsia de la región abdominoperineal y vaginal. Se colocó una cánula de Jarcho sobre el cuello uterino para permitir la movilización y favorecer la visualización. A nivel abdominal se realizó una incisión periumbilical de 1.5 a 2.0 cm de longitud, por medio de un aparato de insuflación se introdujo gas para crear un neumoperitoneo, posteriormente, alcanzado la presión requerida se insertó el trocar y se conectó la fuente de luz para permitir la

observación de las estructuras pélvicas buscando datos que mostraran alteraciones que sugirieran la causa de la patología ginecológica.

Líquido Peritoneal. De cada paciente se colectaron 10 ml de líquido peritoneal mediante la técnica de laparoscopia. El líquido peritoneal fue cultivado en los medios específicos para el aislamiento de *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycobacterium* sp, esterobacterias, cocos Gram positivos y microorganismos anaerobios. El diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* se realizó mediante el cultivo en células MC Coy.¹⁰

Determinación de TNF

La determinación de TNF- α se realizó mediante el bioensayo de citotoxicidad en la línea de células L-929. Las células L-929 fueron cultivadas en microplaca de 96 pozos de fondo plano a una concentración de 2×10^4 células/pozo. La microplaca fue incubada por 24 h a 37° C en estufa de CO₂. Pasado el tiempo de incubación, se eliminó el sobrenadante y se adicionaron 100 μ l del líquido peritoneal diluido 1:2 previamente con medio de cultivo RPMI-1640 suplementado con suero fetal de ternera (10%) y actinomicina D (1 μ g/ml), cada muestra se estudió por triplicado. Finalmente a cada pozo se le adicionó 100 μ l de RPMI-1640 suplementado con SFT y actinomicina D. La microplaca se incubó durante 24 h a 37° C en estufa de CO₂. Para la detección de la actividad citotóxica, los sobrenadantes de la microplaca fueron eliminados y a cada pozo se le adicionaron 100 μ l de metanol por siete minutos, posteriormente, a cada pozo se le agregaron 50 μ l de cristal violeta al 2%, la microplaca

Tabla I

Número de pacientes con diferentes patologías pélvicas con cultivo microbiológico positivo

Pacientes	Número de pacientes	Cultivo negativo	Cultivo positivo
Esterilidad	32 (43.8%)	23 (31.5%)	9 (12.3%)
Endometriosis	7 (9.6%)	5 (6.8%)	2 (2.7%)
Enf. Pelv. Infla.	30 (41.0%)	7 (9.6%)	23 (31.5%)
Miomas/adher.	4 (5.5%)	1 (1.4%)	3 (4.1%)
Total	73	36 (49.3%)	37 (50.7%)

se incubó durante 10 minutos y se lavó cinco veces con 200 µl de PBS para eliminar el exceso de colorante, al final de los lavados se adicionaron 100 µl por pozo de ácido acético glacial al 33%. Por último, la microplaca se leyó en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 600 nm. Los resultados de TNF se registraron como porcentaje de citotoxicidad.

Análisis estadístico. Las variables discontinuas fueron evaluadas usando la prueba de Fisher y las variables continuas usando la prueba de U Mann Whitney. La significancia fue aceptada cuanto el valor de $p < 0.05$.

■ RESULTADOS.

Aislamiento microbiológico en las diferentes patologías ginecológicas

Los resultados de laparoscopia demostraron que 32/73 pacientes presentaban esterilidad por obstrucción tubaria bilateral no quirúrgica (OTBNQ); 30/73 enfermedad pélvica inflamatoria (EPI); 7/73, endometriosis y 4/73, otras patologías como miomas y adherencias a diferentes niveles (tabla I).

El análisis microbiológico del líquido peritoneal mostró que 37/73 pacientes (50.7%) fueron cultivo positivo (tabla I). La mayoría de los líquidos peritoneales con cultivo positivo fueron de pacientes con EPI (23/30).

C. trachomatis, Propionibacterium sp y E. Coli, fueron los microorganismos aislados con mayor frecuencia, dentro de las pacientes con OTBNQ (9/32) a seis se les aisló Propionibacterium sp; a dos, C. trachomatis y a una, Streptococcus epidermidis (tabla II). En pacientes con EPI, (23/30) a nueve se les aisló C. trachomatis, a seis E. Coli; a cuatro, Mycobacterium sp; a tres Staphylococcus epidermidis y a una, G. Vaginalis. En las pacientes con endometriosis (2/7) a una se le aisló Propionibacterium sp y a otra G. Vaginalis. Por último, en las pacientes con adherencias o miomas (3/4) a dos se les aisló C. trachomatis y a una S. viridans (tabla II).

Niveles de TNF en el líquido peritoneal de pacientes con diversas patologías ginecológicas

Los valores promedio de citotoxicidad de los líquidos peritoneales fueron colocados de acuerdo a los resultados obtenidos en el diagnóstico

postoperatorio (figura 1). De los 73 líquidos peritoneales estudiados, 32 presentaron actividad citotóxica sobre las células L-929; 11 mostraron efectos de citotoxicidad menores de 10% y 21 mayores de 10%. En las pacientes OTBNQ, 19/32 presentaron actividad citotóxica, 13 de ellos con niveles mayores de 10%. En las pacientes con EPI, 10/30 presentaron actividad citotóxica, siete de éstas mostraron niveles mayores de 10%. En las pacientes con endometriosis, 1/7 mostraron efecto de citotoxicidad celular con actividad menor de 10%. Por último, en las pacientes con adherencias o miomas, 2/4 tuvieron actividad citotóxica pero sólo una mostró niveles mayores de 10%. Cabe señalar que los LP de pacientes con esterilidad mostraron mayor actividad citotóxica que los LP de pacientes con EPI.

Correlación entre el aislamiento microbiano y la citotoxicidad celular

Se analizó la posible correlación entre el tipo de bacteria aislada y el porcentaje de citotoxicidad celular sobre células L-929 presente en los líquidos peritoneales de acuerdo a los desórdenes pélvicos observados en el estudio de laparoscopia, en los 32 LP con actividad de citotoxicidad celular. C. trachomatis (6/11) fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia seguido de S. epidermi-

Tabla II

Frecuencia de microorganismos aislados en líquidos peritoneales de pacientes con diversas patologías pélvicas

Microorganismo	OTB	Endometriosis	EPI	Mio/adher	Total (73)
C. trachomatis	2 (16%)	-	9 (30%)	2 (50%)	17.8%
Propionibacterium sp.	6 (19%)	1 (14%)	-	-	9.6%
E. coli	-	-	6 (20%)	-	8.2%
S. epidermidis	1 (3%)	-	3 (10%)	-	6.8%
G. vaginalis	-	1 (14%)	1 (3%)	-	4.1%
Mycobacterium sp	-	-	4 (13%)	-	5.5%
S. viridans	-	-	-	1 (25%)	1.4%
Total	9	2	23	3	50.7%

Tabla III

Correlación entre citotoxicidad celular y aislamiento microbiano en líquidos peritoneales de pacientes con desórdenes pélvicos

Microorganismo	OTB	Endometriosis	EPI	Mio/adher.	Total
<i>C. trachomatis</i>	2/2	-	3/9	1/2	6/13
<i>Propionibacterium</i> sp	2/6	0/1	-	-	2/7
<i>E. coli</i>	-	-	2/6	-	2/6
<i>S. epidermidis</i>	1/1	-	3/3	-	4/4
<i>S. viridans</i>	-	-	-	0/1	0/1
<i>G. vaginalis</i>	-	0/1	1/1	-	1/2
<i>Mycobacterium</i> sp.	-	-	ND/4	-	ND/4
Negativo	14/23	1/5	1/7	1/1	17/36
Total	19/32	1/7	10/30	1/4	32/73

ND= no determinados

dis (4/4) y *Propionibacterium* sp (2/7). En cuanto a la distribución de las patologías ginecológicas, los resultados indicaron que de 19/32 pacientes con OTBNQ: en cuatro se logró aislamiento bacteriano, dos con *C. trachomatis*, uno con *Propionibacterium* y uno con *S. epidermidis*, estos dos últimos mostraron una actividad citotóxica de 60% (tabla III).

En el caso de LP con actividad citotóxica (10/30) de pacientes con EPI, en tres se aisló *C. trachomatis*; en dos, *E. coli*; en tres, *S. epidermidis*; en uno, *G. vaginalis* y en uno, no hubo aislamiento microbiano. En las pacientes con adherencias y miomas, 2/4 mostraron actividad citotóxica, sin embargo sólo en uno se logró aislar *C. trachomatis*. (tabla III).

■ COMENTARIO

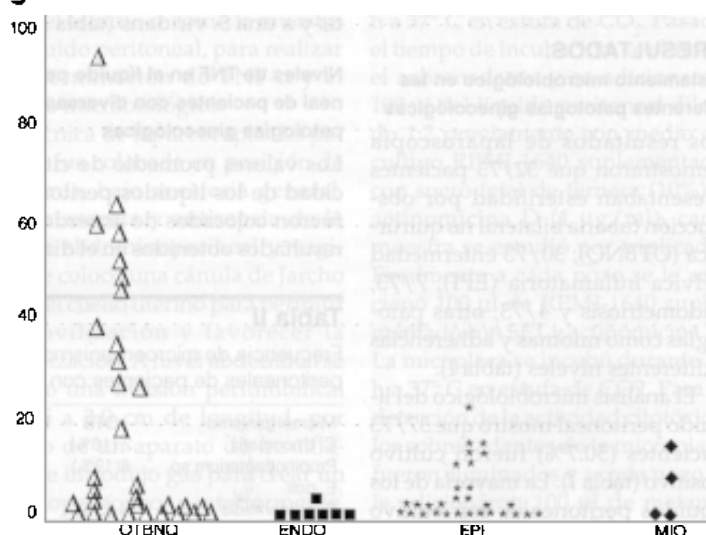
El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina que puede estar presente durante una infección o en un proceso inflamatorio, ésta puede participar en el desarrollo de la infertilidad o de la esterilidad debido al daño que debe producir en el tejido tubo ovárico. Por otro lado, se ha descrito que la detección de esta citocina en líquido peritoneal de pacientes con diversos problemas ginecológicos puede ser

una prueba útil para el diagnóstico de endometriosis y de EPI.⁶

Diversos factores son la causa de la endometriosis, esta patología se caracteriza por una respuesta inmunológica activa con niveles altos de varias citocinas en el LP.¹¹⁻¹³ En esta investigación el LP de pacientes con endometriosis, no mostró actividad citotóxica a diferencia de lo que se ha publicado,⁶ esto probablemente se deba al grado

de severidad de la endometriosis, ya que se ha descrito que concentraciones altas de esta citocina sugieren una endometriosis severa.⁶ Las pacientes con endometriosis de este estudio, mostraron por laparoscopia lesiones moderada, por lo que posiblemente la respuesta inmunológica estaba disminuida y por lo tanto los niveles de TNF estuvieron bajos.

La EPI se desarrolla por una infección de los órganos genitales superiores (trompas de Falopio y anexos uterinos), lo que sugiere la aparición de TNF- α como respuesta de la infección. El 51% de las pacientes con EPI en este estudio presentaron aislamiento microbiano y sólo 33% presentó actividad de TNF. Considerando que en la EPI existe una infección activa, la mayoría de los LP deberían de haber manifestado la presencia de niveles altos de TNF, varios factores pudieron ser los causantes de

Figura 1

Porcentaje de citotoxicidad celular sobre células L-929

la deficiencia en los niveles de TNF, entre los que se destacan el tipo de microorganismo y la cronicidad de la enfermedad. Dentro del tipo de microorganismo se ha descrito que las bacterias Gram negativas son las mejores inductoras de TNF que las bacterias Gram positivas debido a la presencia del lipopolisacárido.¹⁴ En este estudio *C. trachomatis* y *E. coli* fueron los microorganismos aislados con mayor frecuencia, sin embargo, no en todos los LP donde hubo aislamiento de estas bacterias mostraron actividad de TNF, además de que en LP con aislamiento por bacterias Gram positivas se presentó también la actividad de TNF. En cuanto a la cronicidad, los niveles de TNF pudieron estar disminuidos debido a la presencia de antagonistas de TNF que se producen durante la respuesta inmune como un mecanismo de regulación.^{14,15}

Se ha descrito que cerca de 50% de las pacientes con EPI desarrollan una esterilidad por obstrucción tubárica bilateral (OTBNQ), debido a la respuesta inmunológica que se produce para eliminar al microorganismo, en las pacientes con OTBNQ sólo 28% tuvieron aislamiento microbiano y 59% de éstas mostró actividad de TNF. Considerando que la secuela más importante de la EPI es la OTBNQ, los niveles de TNF podrían estar elevados en estos pacientes con OTBNQ, los resultados en este estudio demostraron que efectivamente un mayor número de LP de pacientes con OTBNQ tuvieron actividad de TNF, sin embargo, el porcentaje de aislamientos microbianos fue menor, esto puede deberse a la eliminación del microorganismo por las células efectoras de la respuesta inmune.

Los resultados sobre el análisis microbiológico demostró que las bacterias aisladas con mayor frecuencia en este tipo de pacientes fueron *Chlamydia trachomatis* (16%), *Propionibacterium* sp (9.6%) y *Escherichia coli* (8.2%). *C. trachomatis* está involucrado en la mayoría de los padecimientos ginecológicos, y de hecho se considera que el 50% de las pacientes EPI y de la OTBNQ es causada por esta bacteria.^{16,18} Los estudios epidemiológicos en Estados Unidos acerca de la infección por *Trachomatis* en población abierta es de 3 a 6%, mientras que, en pacientes con EPI es de 15 a 20% y en pacientes con OTBNQ es de 5 a 36%,¹⁶⁻¹⁸ lo cual coincide con los resultados informados en México^{19,20} ya que la cifra es de 4 a 9% en población abierta, en pacientes con esterilidad de 18% y en pacientes con EPI de 16%, por lo que se debe de considerar la participación de este microorganismo como causante de diversas patologías en la mujer latina americana. Por último *E. Coli* y *propionibacterium* son microorganismos que participan como oportunistas y que pueden producir infecciones y abscesos de los órganos reproductores femeninos en un porcentaje elevado.^{16,17}

En este estudio el porcentaje de aislamiento de *C. trachomatis* en las pacientes con OTBNQ no fue importante, sin embargo, no se descarta la posibilidad de que este microorganismo haya sido causante de esta patología.²¹ La ausencia de *C. trachomatis* en las pacientes con OTBNQ quizás está dado por el efecto bactericida del TNF sobre este microorganismo.²² Diversas hipótesis sugieren que el TNF- α agota los niveles de triptófano de

la célula y de esta manera evita que *Chlamydia trachomatis* se desarrolle dentro de la célula ya que esta requiere de ATP para su crecimiento.²³ A pesar de esto, 45% de las pacientes con *C. trachomatis* presentó actividad de TNF, lo que indica que este microorganismo puede inducir la producción de esta citocina tal y como se ha demostrado en modelos murinos y en células epiteliales de trompas de Falopio.²⁴⁻²⁶

El TNF- α además de tener capacidad citotóxica, es una citocina con actividad proinflamatoria que promueve la producción de otras citocinas que posiblemente también pueden bloquear la replicación intracelular de *C. trachomatis*,^{14,21,22} así como, promover la estimulación de fibroblastos y la inhibición de las funciones de las células epiteliales, lo que podría facilitar la destrucción del tejido tubárico y el subsecuente desarrollo de adhesiones, todos estos fenómenos podrían influir en los niveles de TNF presentes en el líquido peritoneal.

En conclusión, la detección de TNF- α en el LP puede ser de utilidad para el diagnóstico de infecciones y procesos inflamatorios activos, en pacientes con infecciones asintomáticas de órganos genitales superiores, ya que en muchas ocasiones. La paciente no presenta dolor abdominal, ni fiebre o secreciones vaginales mucopurulentas. De manera que aún cuando la paciente no presente datos clínicos ni laparoscópicos sugestivos de proceso infeccioso al detectar la presencia de este factor en líquido peritoneal se podría administrar un tratamiento antibiótico y antiinflamatorio, a fin de evitar las secuelas en las que están involucradas los procesos infecciosos.

Referencias

1. Haney A. F.; Muscato J. J.; Weinberg J. B. Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil Steril* 1981; 35: 696-698.
2. Halme J.; Becker S.; Hammond M. G. Raj S. Pelvic macrophages in normal and infertile women: the role of patent tubes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 890-4.
3. Olive D. L.; Haney A. F.; Weinberg J. B. The nature of the intraperitoneal exudate associated with infertility. Peritoneal fluid and serum lysozyme activity. *Fertil Steril* 1987; 48: 802-6.
4. Halme J.; Becker S.; Hammond H. G.; Raj H. M. G.; Raj S. Increased activation of pelvic macrophages in infertile women: the role of patent tubes. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 333-6.
5. Fakih, H.; Bagget B.; Holtz G.; Tsang K. Y.; Lee J. C.; Williamsom H. O. Interleukin-1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 47: 213-7.
6. Eisermann J.; Gast M. J.; Pineda J.; Odem R. R.; Collins J. L. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988; 50: 573-9.
7. Grifo J. A.; Jeremias J.; Ledger W.; Witkin S. Interferon (in the diagnosis and pathogenesis of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 60: 26-31.
8. Thoth M.; Jeremias J.; Ledger J. In vivo tumor necrosis factor production in women with salpingitis. *Surgery Gynecol Obstet*. 1992; 174: 359-62.
9. Khorram O.; Taylor R. N.; Ryan Y. P.; Schall T. J.; Landers D. V. Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1545-9.
10. Guerra-Infante, F. M.; Flores Medina S.; López-Hurtado V.; Sosa-González I.; Arredondo-García J. L. Evaluación de la sensibilidad y especificidad de tres reactivos de inmunofluorescencia para el diagnóstico de Chlamydia. *Trachomatis. Ginec Obst Mex* 1994; 62: 368-73.
11. Gleicher N. The role of human immunity in endometriosis. *Act Obst Gynecol Scan Suppl* 1994; 15-17.
12. Badawy S. Z. A.; Cuenca V.; Marshall L. Munchback R.; Rinas A. C.; Coble D. A. Cellular components in peritoneal fluid infertile patients with and without endometriosis. *Fertil Steril* 1984; 42: 704-8.
13. Punnonen J.; Teisala K.; Ranta H.; Bennett B.; Punnonen R. Increased levels of interleukin 6 and interleukin 10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obst Gynecol* 1996; 174: 1522-6.
14. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 411-52.
15. Aderka D.; Engelmann H.; Maor Y.; Brakebusch C.; Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992; 175: 323-9.
16. Hiller S. Etiología microbiana. En: *Enfermedad inflamatoria pélvica, epidemiología, etiología tratamiento, complicaciones*. Ed. Hospital Practice suplemento especial Publishing Co. New York, N.Y. USA 1990: 13-8.
17. Bajo J. M. A.; Lone C.R. Revisión epidemiológica. En: *Enfermedad inflamatoria pélvica, epidemiología, etiología tratamiento, complicaciones*. Ed. Hospital Practice suplemento especial Publishing Co. New York, NY. USAS 1990: 13-8.
18. World Health Organization (varios autores). Infections, pregnancies and infertility: perspectives on prevention. *Fertil Steril* 1987; 47: 964-8.
19. Bustos-López H. H.; Vázquez-Juárez M. E.; Arredondo-García J. L.; Lira-Plascencia J.; Beltrán-Zúñiga M.; Guerra-Infante F. Prevalencia de Chlamydia trachomatis en pacientes con esterilidad y embarazos no complicados. *Perinatol Reprod Hum*. 1995; 9: 227-34.
20. Narciso R. M. L.; Solórzano S. F.; Arredondo J. L. G.; Calderón J. E.; Beltrán M. Z.; Etiología de la infección cervicovaginal en pacientes embarazadas y no embarazadas. *Ginec Obst Mex* 1989; 57: 41-6.
21. Jones R. B.; Ardery B. R.; Hui S. L.; Cleary R. E. Correlation between serum antichlamydial antibodies and tubal factor as a cause of infertility. *Fertil Steril* 1982; 38: 553-8.
22. Shemer-Avni Y.; Wallach D.; Sarov I. Inhibition of Chlamydia trachomatis growth by recombinant tumor necrosis factor. *Infect Immun*. 1988; 56: 2503-6.
23. Shemer-Avni Y.; Wallach D.; Srovi I. Reversion of the antichlamydial effect of tumor necrosis factor by tryptophan and antibodies to beta interferon. *Infect Immun*. 1989; 57: 3484-90.
24. Williams D. M.; Bonewald L. F.; Roodman G. D.; Byrne G. I.; Magee M. D.; Schachter J. Tumor necrosis factor alpha is a cytotoxin induced by murine Chlamydia trachomatis infection. *Infect Immun* 1989; 57: 1351-5.
25. Levitt D. Barol J. The immunobiology of Chlamydia. *Immunol Today* 1987; 8: 246-51.
26. Ault K. A.; Tawfik O. W. Smith-King M. M.; Gunter J.; Terranova P. F. Tumor necrosis factor- α response with Chlamydia trachomatis in human fallopian tube organ culture. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1242-5.

Osteoporosis en la mujer postmenopáusica mexicana. Magnitud del problema. Estudio multicéntrico

■ Dr. Alfonso Murrillo-Urbe;¹ Dra. Margarita Delezé-Hinojosa;² Dr. E. Aguirre;² Dr. A. Villa;³ Dr. J. Calva;³ Dr. F. Cons;⁴ Dr. A. Briseño;⁵ Dr. G. González;⁶ Dr. J. Morales;⁷ Dr. H. Peña;⁸ Dr. G. Guerrero;⁹ Dr. J. Orozco;⁹ Dr. G. Morales;¹⁰ Dr. J. Elizondo¹⁰

■ RESUMEN

La incidencia de fracturas por osteoporosis aumenta en proporción inversa a la disminución en la densidad mineral ósea (DMO) y aumenta exponencialmente con la edad. La mujer tiene un riesgo dos a tres veces mayor de osteoporosis que el hombre, ya que alcanza una menor masa ósea "pico" en la juventud y la pérdida acelerada que ocurre después de la menopausia. La prevalencia de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas de raza blanca caucásica varía de 16 a 30% dependiendo del número de regiones anatómicas estudiadas (cadera/columna/antebrazo). Se investigó la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la población femenina mexicana pre y postmenopáusica, y compararla con el sexo masculino y otras poblaciones. Se estudió la DMO por DEXA de columna lumbar y cadera en 4,821 sujetos mexicanos, 4,467 mujeres y 354 hombres, de 20 a 90 años de edad, aparentemente sanos, que no tuvieran antecedentes de enfermedades o la administración de fármacos que alteran el metabolismo óseo procedentes de 11 centros de densitometría ósea de la República Mexicana. La prevalencia de osteoporosis es

mayor (doble) en la mujer que en el hombre ($P < 0.001$). La prevalencia de osteopenia y osteoporosis aumenta con la edad, especialmente después de la menopausia ($P < 0.0001$). Se encontró una prevalencia de osteoporosis de 16% (en población aparentemente "sana", sin factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis) en mujeres mayores de 50 años. La prevalencia de osteoporosis en México parece ser menor de lo informado en la población blanca caucásica (30%). Encontramos una prevalencia de 16% de osteoporosis y 57% de osteopenia en columna lumbar y cadera en la población estudiada de mujeres de 50 años o más. Se encontró también mayor número de osteoporosis en las poblaciones del sureste del país.

(Murrillo U. A. y col. Osteoporosis en la mujer postmenopáusica mexicana. Magnitud del problema. Estudio multicéntrico. Ginec Obst Mex 1999; 67: 227)

■ SUMMARY

Incidence of osteoporosis induced fractures increases with age; risk increases exponentially as bone mass decreases. Women are prone

to osteoporosis 2 to 3 times more than men, due to lower "peak" bone mass and the accelerated loss that occurs after the menopause. The prevalence of osteoporosis in white Caucasian postmenopausal women varies from 16 to 30% depending upon the number of sites measured (lumbar spine/hip and/or forearm). The aim of this study was to estimate the prevalence of osteopenia and osteoporosis in pre and postmenopausal Mexican women in relation to men, and to that reported in Caucasian women. The study involved 4,821 apparently healthy subjects (without known risk factors for osteoporosis), 4,467 females and 354 males from 11 different centers of Mexican Republic, 20 to 90 years old, using DXA bone densitometry of lumbar spine and hip. Prevalence of osteoporosis in women is twice that in men ($P < 0.001$), and it increases with age, particularly after the menopause ($P < 0.0001$). Our study found a prevalence of osteoporosis of the lumbar spine and/or hip in apparently healthy postmenopausal Mexican women over 50 years of age of 16%, increasing to 20% in those women with or without risk factors who attended voluntarily or

¹CeClOs, México D.F., ²Clinica de Osteoporosis de Puebla, ³INNSZ, México D.F., ⁴Mexicali, B.C., ⁵Merida, Yuc., ⁶Monterrey, N.L., ⁷León, Gto., ⁸Hermosillo, Son., ⁹Guadalajara, Jal., ¹⁰Durango, Dgo., ¹¹Ciudad Obregón, Son.

by suggestion of their physician to be studied. The prevalence values obtained seem to be lower than those reported for Caucasian women, 30%. We found a prevalence of osteoporosis of 16% and of osteopenia of 57% in women 50 years of age and older. We also found a higher prevalence of osteoporosis in women of the south east part of the county.

(Murillo U. A. y col. *Osteoporosis in postmenopausal Mexican women. Magnitude of the problem. Multicentric study. Ginec Obst Mex 1999; 67:227*)

La incidencia de fracturas por osteoporosis aumenta en proporción inversa a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO), y aumenta exponencialmente con la edad. Se sabe que las fracturas por osteoporosis tienen un alto costo económico y gran impacto en la calidad de vida del anciano con aumento en la morbilidad y mortalidad.^{1,3} El 20% de las personas que sufren una fractura de cadera mueren antes del año, 50% pierden independencia para caminar y 30% se vuelven totalmente dependientes. La mujer tiene mayor riesgo de osteoporosis que el hombre; una de cada tres mujeres mientras que uno de cada ocho hombres mayores de 50 años de edad presentan fracturas por osteoporosis. La pérdida de masa ósea inicia en la mujer entre los 35 y 40 años de edad, acelerándose después de la menopausia. Los estrógenos juegan un papel importante en el remodelamiento óseo, su disminución después de la menopausia, aumenta la resorción ósea lo que conlleva a disminución en la densidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas.

En todo el mundo está aumentando el número de fracturas por osteoporosis tanto en hombres como en mujeres debido a una mayor esperanza de vida convirtiéndose en un problema de salud pública a nivel mundial.^{4,7}

La medición de la masa o densidad ósea tiene un alto valor predictivo de riesgo de fractura.⁸⁻¹¹ Las mujeres postmenopáusicas y los ancianos tienen mayor riesgo de presentar fracturas por osteoporosis por presentar menor densidad ósea.

La DMO del anciano es producto de la máxima densidad o densidad ósea "pico" que se alcanzó en la juventud y la magnitud de pérdida observada después de los 40 años de edad. Tanto la masa ósea "pico" como la pérdida subsecuente están determinadas por varios factores: genéticos, ambientales, nutricionales, hormonales, actividad física, etc. Se sabe que existen diferencias en DMO étnico-raciales y de género. Las mujeres tienen una DMO en la cadera 8-12% menor que los hombres de la misma raza o grupo étnico. Las personas de raza negra, del mismo género, tienen una DMO 8-14% mayor que las de raza blanca.^{12,13} Varios estudios han demostrado que los blancos tienen una DMO mayor que los japoneses,^{14,15} Sin embargo éstos tienen una incidencia de fractura de cadera menor que los blancos.¹² Las diferencias en género y étnico-raciales en DMO parecen disminuir cuando se hacen ajustes por peso y talla.^{16,17} Los japoneses tienen un eje femoral más corto y probablemente por ello tienen menor incidencia de fracturas de cadera aún cuando tengan una menor DMO. La geometría femoral varía de acuerdo a la raza.¹⁸ Estudios hechos en población mexicano-americana parecen

indicar que la incidencia de fracturas es menor en esta población en relación a los norteamericanos¹⁹ y que la prevalencia de osteoporosis de la cadera también es menor (10%) en las mujeres mexicano-americanas mayores de 50 años que las mujeres blancas caucásicas de la misma edad (13 a 18%).²⁰ Se ha informado en Estados Unidos por el Dr. Melton una prevalencia de osteoporosis de 30% en las mujeres blancas caucásicas mayores de 50 años²¹ por densitometría ósea DEXA (absorciometría dual de rayo X).

En México no se sabe cuál es la incidencia de fracturas por osteoporosis ya que no existe un registro epidemiológico adecuado, por lo tanto no se sabe cuál es la magnitud del problema en nuestra país y sólo existe un reporte de prevalencia de osteopenia y osteoporosis en una población pequeña seleccionada.²²

■ OBJETIVOS

Investigar la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en México, utilizando nuestros propios patrones de referencia normales y determinar si es aplicable la población de referencia "Hispanica" de los densitómetros de manufactura norteamericana (LUNAR), para hacer estudios en población mexicana.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudió la DMO de columna lumbar L1-L4 y fémur proximal (Cuello de fémur) por absorciometría dual de rayos X (DEXA) en 4,821 sujetos mexicanos, 4,467 mujeres y 354 hombres de 20 a 90 años de edad, ambulatorios y clínicamente sanos procedentes de 10 centros de densitometría ósea: cinco de la parte norte de la República: Mexicali, Monterrey, Cd. Obregón, Hermosillo y Durango; cuatro del

Tabla I

Prevalencia de osteopenia* y osteoporosis* de columna en mujeres por décadas

Edad (años)	n	Osteopenia (%)	Osteoporosis (%)	Osteopenia y Osteoporosis (%)
20-29	209	8	0.5	8.5
30-39	214	13.1	0.9	14.0
40-49	1168	24.1	2.4	26.5
50-59	1479	43.9	6.6	50.5
60-69	802	52.7	14.5	67.2
70-79	346	46.5	21.4	67.9
80+	73	47.1	25.7	72.8
Promedio Global	4291	37.1	7.9	45.0

P < 0.0001

*Criterios de la OMS: osteopenia = DMO > 1 D.S. < 2.5 D.S. de la DMO promedio del adulto joven
Osteoporosis = DMO > 2.5 D.S.

centro: Guadalajara, León, México, D.F. y Puebla y uno del suroeste: Mérida. Criterios de exclusión: sujetos que tuvieran antecedentes de enfermedades o la administración de fármacos que alteran el metabolismo óseo (hepatopatía, insuficiencia renal, artritis reumatoide, enfermedades de la tiroides o paratiroides, litiasis renal, menopausia u ooforectomía temprana (< 40 años), gastrectomía, inmovilización prolongada (< 1 mes), alcoholismo o drogadicción, administración de corticoesteroides, anticonvulsivantes, heparina, hormonas tiroideas, terapia sustitutiva hormonal con estrógenos, calcitonina, alendronato o metabolitos de la vitamina D).

De la 4,467 mujeres estudiadas los rastreos DEXA de columna lumbar evaluables fueron 4291 y de cadera 4354. El control de calidad se realizó individualmente en todos los centros utilizando el fantasma de aluminio recomendado por el fabricante (Lunar) y en todos los casos el coeficiente de variación fue menor a 1%.

■ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con objeto de tener valores de referencia de población joven se sumaron todos los sujetos de 20 a

40 años de edad de las 10 ciudades, estratificada por sexo. Debido a claras diferencias en cuanto a peso y talla, se decidió dividir la población total en tres regiones: 1) norte que incluye: Mexicali, Monterrey, Hermosillo, Cd. Obregon y Durango; 2) centro: Guadalajara, León, México, D.F. y Puebla; 3) sur: Mérida.

Se utilizaron los criterios diagnósticos de la OMS con base en la DMO con respecto a la DMO promedio de la población joven de referencia (20 a 40 años de edad, del mismo género y región geográfica). Se considera densidad mineral ósea (DMO) normal a la DMO $\pm$ 1 D.S. de la DMO promedio de la pobla-

ción joven. Osteopenia = 1 a 2.5 D.S. por debajo de la DMO promedio de la población joven de referencia. Osteoporosis = > 2.5 D.S. por debajo de la DMO promedio de la población joven de referencia.

Se calcularon las prevalencias de osteopenia y osteoporosis por década de edad, género, región geográfica, estado pre o postmenopáusico y se comparó la diferencia en las prevalencias resultantes al utilizar la población de referencia del densitómetro (Hispanica) y la propia población de referencia del estudio (Mexicana).

Se aplicaron pruebas de chi cuadrada con corrección de Yates para evaluar significancia estadística de las diferencias. Todo el análisis estadístico se hizo utilizando el paquete estadístico SPSS/PC Y 5.01 IBM-PC.

■ RESULTADOS

En la tabla I se muestra la prevalencia de osteopenia y osteoporosis de columna en mujeres por década y en la tabla II las prevalencias de osteopenia y osteoporosis de cadera. Se encontró que 37% del grupo total tiene osteopenia de columna lumbar y 7.9% osteoporosis. La prevalencia de osteopenia de cadera fue

Tabla II

Prevalencia de osteopenia y osteoporosis de cuello femoral en mujeres por décadas

Edad (años)	n	Osteopenia (%)	Osteoporosis (%)	Osteopenia y Osteoporosis (%)
20-29	209	10.1	0.5	10.6
30-39	213	16.4	-	16.4
40-49	1163	29.1	2.1	31.2
50-59	1493	43.5	5.5	49.0
60-69	825	53.9	10.4	64.3
70-79	368	59.0	21.2	80.2
80+	84	42.7	42.7	85.4
Promedio Global	4354	40.0	7.1	47.1

P < 0.0001

Tabla III

Prevalencia de Osteopenia y Osteoporosis en mujeres pre y post-menopáusicas

Osteopenia (%)			Osteoporosis (%)		
Pre	Post	P	Pre	Post	P
21.0	43.4	<0.0001	1.8	10.5	<0.0001

Prevalencia de osteopenia y osteoporosis de cuello femoral en mujeres pre y post menopáusicas

Osteopenia (%)			Osteoporosis (%)		
Pre	Post	P	Pre	Post	P
25.5	46.1	<0.0001	1.7	9.1	<0.0001

Edad promedio de menopausia = 47.4 Años

de 40% y osteoporosis en el 7.1%. El aumento en prevalencia de osteopenia y osteoporosis en relación a la edad fue estadísticamente significativo ($p < 0.0001$), llegando a observarse una prevalencia de osteopenia y osteoporosis de 85% en mujeres mayores de 80 años de edad. Después de la menopausia, la prevalencia de osteopenia de columna y cadera aumenta al doble y osteoporosis cinco veces más ($p < 0.0001$) (Tabla III). El mismo patrón se observó cuando se analizaron las mujeres menores de 50 años de edad contra las mayores de esta edad.

En los hombres también aumentó la prevalencia de osteopenia de columna y cadera después de los 50 años de edad pero sólo aumentó la prevalencia de osteoporosis en la cadera (Tabla IV). En la Tabla V se muestran las diferencias en prevalencia de osteopenia y osteoporosis de columna y cadera entre mujeres y hombres del grupo total. Las mujeres tuvieron una prevalencia de osteoporosis de columna y/o cadera del doble que los hombres ($p < 0.0001$). La tabla VI muestra la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en hombre y mujeres, analizadas por décadas, de la columna y/o cadera. La tabla VII muestra la proporción de mujeres

mexicanas mayores de 50 años con osteoporosis, como grupo total y por décadas.

En un centro del norte del país (Mexicali, B.C.) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de osteoporosis si se utiliza la población de referencia local o la población de referencia del densitómetro ("Hispanica") ya que la curva de densidad ósea de estas poblaciones es similar. En cambio al analizar la población de Puebla (centro del país) si se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de osteopenia y osteoporosis de columna utilizando la población

de referencia local "Hispanica" (Tabla VIII) ya que la curva de densidad ósea de columna del centro es menor. La prevalencia de osteoporosis en mujeres mayores de 50 años, de acuerdo a lo informado por el densitómetro es de 29.7% mientras que si se considera la población de referencia local (del centro de la República Mexicana), la prevalencia de osteoporosis es de 11.3% ($p = 0.01$). En cuanto a la prevalencia de osteoporosis de la cadera no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Probablemente en el Sur (Mérida, Yuc.) sea mayor la diferencia en cuanto a la prevalencia de osteoporosis si se utiliza la población de referencia local o la del densitómetro ya que esta población tiene una densidad ósea menor en columna relacionada con menor peso y talla promedio, que la población del centro y aun más en relación a la población del Norte del país con una densidad ósea mayor en relación a mayor peso y talla, sin embargo esto aún no se ha analizado.

■ COMENTARIO

En este trabajo se demuestra que la prevalencia de osteopenia y os-

Tabla IV

Prevalencia de osteopenia y osteoporosis de columna en hombres menores y mayores de 50 años

Edad (años)	Osteopenia (%)	Osteoporosis (%)
20-49	18.5	0.8
50+	29.9	0.9

P = N.S.

Prevalencia de osteopenia y osteoporosis de cuello femoral en hombres menores y mayores de 50 años

Edad (años)	Osteopenia (%)	Osteoporosis (%)
20-49	29.4	0.8
50+	53.1	7.0

p = .0000

Tabla V

Prevalencia de osteopenia y osteoporosis de columna y/o cuello femoral por sexo (grupo total)

Sexo	Osteopenia (%)	Osteoporosis (%)	Osteopenia + Osteoporosis
Mujeres	47.7	11.1	58.8%
Hombres	51.2	5.0	56.2%

P<0.0001

Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en hombres y mujeres de columna y/o cuello femoral <y> 50 años

Edad (años)	Osteopenia (%)			Osteoporosis (%)		
	Mujeres	Hombres	p	Mujeres	Hombres	p
20-49	32.9	37.3	N.S.	2.8	1.6	N.S.
>50	56.6	59.2	N.S.	16.0	7.1	0.001

Tabla VI

Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en hombres y mujeres por décadas de columna y/o cuello femoral

Edad (años)	Osteopenia (%)		Osteoporosis (%)		Osteopenia + Osteoporosis	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
20-49	14.9	7.7	0.5	-	15.4	7.7
30-39	22.7	42.1	0.9 *	2.6	23.6	44.7
40-49	38.0	57.1	3.6	2.0	41.6	59.1
50-59	55.0	54.9	9.7	1.4	64.7	56.3
60-69	59.6	63.0	19.5	9.6	79.1	72.6
70-79	56.7	56.0	30.0	10.0	86.7	66.0
80+	53.5	70.6	40.8	11.8	94.3	82.4
Valor P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		

teoporosis en nuestro país aumenta con la edad y que ésta es mayor que en el hombre, después de la menopausia, como ha sido descrito en otros países.

En este estudio multicéntrico de 11 centros de la República Mexicana, del Norte (Mexicali, Monterrey, Hermosillo, Ciudad Obregón y Durango), Centro (Guadalajara, León, Puebla y México D.F.) y del Sureste (Mérida) se encontraron diferencias en cuanto a densidad mineral ósea (DMO), con una mayor DMO en el Norte, intermedia en el Centro y menor DMO en el Sureste del país, en relación a menor peso y talla promedio. Con base en estas diferencias se concluyó que en el Norte del país pueden seguir utilizando la población de referen-

cia del densitómetro calificada como "Hispanica" para el diagnóstico de osteoporosis ya que no se encontraron diferencias en la prevalencia de osteoporosis si utilizan su población de referencia "local" o la del densitómetro de manufactura norteamericana. En cambio, en el centro del país y especialmente en el sureste debe incluirse población de referencia "local" ya que el

diagnóstico de osteopenia y osteoporosis por densitometría ósea por DEXA, utilizando los criterios de la OMS se hace con base en desviaciones estándar (D.S.) del promedio de la DMO de la población joven sana del mismo sexo.

La prevalencia de osteoporosis de la columna y/o cadera en mujeres mayores de 50 años parece ser menor en nuestra población mexicana (16 a 20%) que en la población blanca caucásica norteamericana (30%) y mayor que en la población de raza negra (africano-americano) (10%). De acuerdo a lo informado en población mexicano-americana calificada como "Hispanica" la incidencia de fracturas por osteoporosis es menor que en la población blanca caucásica, sin embargo no se conoce cuál es la incidencia de fracturas por osteoporosis en nuestro país.

Si extrapoláramos la prevalencia de osteoporosis encontrada en este estudio, de 16 a 20% en mujeres mayores de 50 años, a la población informada en el conteo de población de 1995 por INEGI de 5,776,789 mujeres, podríamos suponer que alrededor de 924,286 (16%) a 1,155,357 (20%) tienen osteoporosis y 3,292,769 (57%) tiene osteopenia.

En los últimos 45 años (de 1950 a 1995) la población de mujeres mayores de 50 años ha aumentado más de cinco veces en nuestro país (INEGI) y está aumentando el número de fracturas por osteoporosis

Tabla VII

Prevalencia de osteoporosis* en mujeres mexicanas

Grupo de edad	Columna lumbar (%)	Cadera (fémur)	Columna y/o cadera (%)
50-59	6.6	5.5	9.7
60-69	14.5	10.4	19.5
70-79	21.4	21.2	30.0
80+	25.7	42.7	40.8
>50	11.4	10.2	16.0

*De acuerdo a criterios de la OMS=DMO > 2.5 D.S. por debajo de la DMO promedio en población joven

Tabla VIII

Diferencias en prevalencia de osteopenia y osteoporosis de columna utilizando población de referencia local (mexicana) o del densitómetro ("hispanica")

Edad (años)	Osteopenia (%)		Osteoporosis (%)	
	"Hispanica"	Mexicana	"Hispanica"	Mexicana
20-49	18.4	8.6	1.4	0.5
50+	49.0	55.2	29.7	11.3*
Grupo Total	33.6	31.6	15.3	5.8 *p=0.01

Diferencias en prevalencia de osteopenia y osteoporosis de cadera

Edad (años)	Osteopenia (%)		Osteoporosis (%)	
	"Hispanica"	Mexicana	"Hispanica"	Mexicana
20-49	21.6	17.2	-	-
50+	55.0	52.7	14.4	13.3
Grupo Total	37.9	34.7	7.0	6.6 *p=N.S.

en nuestro país con un alto costo económico y social.

En la última década ha habido grandes avances en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis. La terapia sustitutiva hormonal de reemplazo con estrógenos ha logrado disminuir la incidencia de fracturas por osteoporosis en la mujer postmenopáusica a más de 50%, además ya existen otras alterna-

tivas de prevención y tratamiento como el Raloxifeno que es un modulador selectivo de receptor de estrógenos, alendronato o calcitonina para aquellas mujeres que rechazan o en las cuales hay contraindicación para la administración de terapia sustitutiva hormonal de reemplazo.

El 30% de las mujeres postmenopáusicas presentan una pérdida rápida de masa ósea después

de la menopausia; la identificación de éstas "perdedoras rápidas de hueso" a través de densitometría ósea y estudios de laboratorio de bioquímica de remodelamiento óseo permitirá establecer medidas tempranas de prevención de osteoporosis.

■ CONCLUSIONES

1. Como ha sido informado en otros países, la prevalencia de osteopenia y osteoporosis es mayor en las mujeres que en los hombres.
2. Tanto en los hombres como en las mujeres la prevalencia de osteopenia y osteoporosis aumenta con la edad, especialmente después de la menopausia en la mujer, 40% de las mujeres de más de 80 años de edad tienen osteoporosis de la columna y/o cadera y 94% tienen osteopenia u osteoporosis.
3. La prevalencia de osteoporosis de la columna y/o cadera en las mujeres mexicanas mayores de 50 años parece ser menor (16%) en mujeres aparentemente "sanas" (sin factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis) y 20% en mujeres con y sin factores de riesgo) que lo registrado en las mujeres blancas caucásicas (30%).
4. La prevalencia de osteoporosis de la cadera en mujeres mayores de 50 años es similar (10%) a lo informado por la Dra. Looker en mujeres mexicano-americanas estudiadas en Estados Unidos.²⁰
5. Es indispensable la utilización de valores de referencia locales (Mexicanos) en los densitómetros para evitar sobrediagnosticar osteoporosis utilizando otros valores de referencia ya que existen diferencias raciales, de densidad ósea y antropométricas.

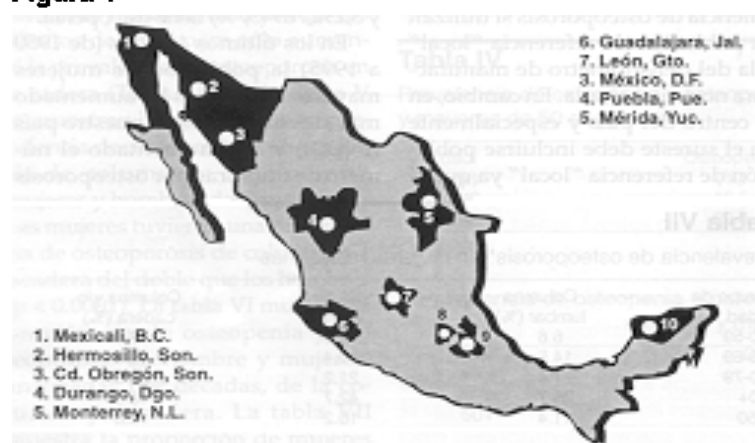
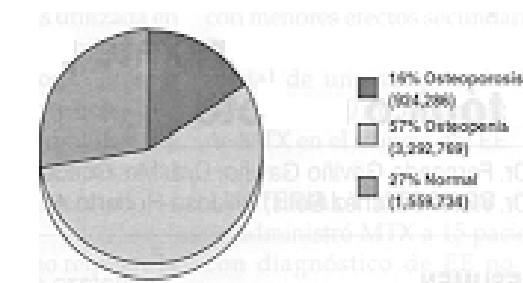
Figura 1

Figura 2



Prevalencia de osteoporosis en distintas poblaciones (mujeres >50 años)

Figura 3



Mujeres mexicanas mayores de 50 años (1995)

Referencias

- Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81: 1804-9.
- Barret-Connor E. The economic and human cost of osteoporotic fractures. *Am J Med* 98 1995; (suppl 2): 38-85.
- Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ. Medical Expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12(1): 24-35.
- Cooper C, Campion C, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 285-9.
- Riggs BL, Melton LJ. The worldwide problem of osteoporosis: Insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995; 17, 5: 505S-511S.
- Melton LJ III. Osteoporosis: A worldwide problem, in *Proceedings of the Third International Symposium on Osteoporosis*. Washington, D.C. March 2-5, 1994. Washington D.C., National Osteoporosis Foundation/National Institutes of Health 1994, p 23.
- Obrant KJ y col. Increasing age-adjusted risk of fragility fractures: a sign of increasing osteoporosis in successive generations? *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 157-67.
- Wasnick RD, Ross PD, Heilbrun LK y col. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurement. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 645-51.
- Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM y col. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1227-34.
- Cummings S, Black DM, Nevitt MC y col. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72-5.
- Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-41.
- Silverman SL, Madison RE. Decreased incidence of hip fracture in Hispanics, Asians and blacks: California hospital discharge data. *Am J Public Health* 1988; 78 (11): 1482-3.
- Melton LJ. Differing patterns of osteoporosis across the world. Chestnut CH. New dimensions in osteoporosis in the 1990's pp 13-18. Excerpta Medica Asia, Hong Kong.
- Kin K, Kishida K y col. Bone mineral density of spine in normal Japanese subjects using dual energy X-ray absorptiometry: Effect of obesity and menopausal status. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 101-6.
- Norimatsu H, Mori S, Uesato T y col. Bone mineral density of the spine and proximal femur in normal and osteoporotic subjects in Japan. *Bone miner Res* 1989; 5: 213-22.
- Russell-Aulet M, Wang J y col. Bone mineral density and mass in a cross-sectional study of white and Asian women. *J Bone Miner Res* 1993; 8(5): 575-82.
- Cundy T, Cornish J y col. Sources of Interracial Variation in bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1995; 10(3): 368-73.
- Mikhail MB, Vaswani AN, Aloja JF. Racial differences in femoral dimensions and their relation to Hip Fracture. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 22-4.
- Bauer RL. Ethnic differences in hip fracture: a reduced incidence in Mexican Americans. *Am J Epidemiol* 1988; 127 (1): 145-9.
- Looker AC, Johnston CC, y col. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. Adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12(11): 1761-8.
- Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 175-7.
- Arzac JP, Tamayo JA, Garrido J, y col. How many women have osteoporosis in Mexico Sur. *Osteoporotic Clinic (Mexico city)*. *J Bone Miner Res* 1996 11(1): 5361.

Experiencia inicial con un esquema de minidosis única de metotrexate para el manejo de embarazo ectópico no roto

■ Dr. Fernando Gaviño Gaviño; Dra. Ma. Concepción Ruiz Cubillo; Dr. Carlos Salazar López-Ortiz; Dr. Víctor Sánchez Solís; Dr. José Roberto Ahued Ahued

■ RESUMEN

El metotrexate ha sido utilizado en el manejo conservador del embarazo ectópico no roto con buenos resultados. Existen varios esquemas informados con dosis repetidas y otros con dosis única de 50mg/m². Dada su gran afinidad por el trofoblasto, se decidió probar dosis única de 50 mg IM, independientemente de la superficie corporal. Se informan 15 pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico por ultrasonido y hCG seriados que no requirieron laparoscopia confirmatoria. Se descartaron los embarazos ectópicos rotos y/o descompensados. El promedio de edad gestacional fue de 6.1 semanas, la dimensión máxima de los sacos fue 36.8 mm promedio, los valores de hCG promedio fueron de 6 440 mU/ml y el tiempo máximo de negativización fue de 52 días. Una paciente requirió laparoscopia y salpingostomía lineal por inminencia de ruptura 24 h después del metotrexate, las otras 14 presentaron remisión completa del cuadro. No hubo efectos colaterales. De las 15 pacientes, en seis se corroboró permeabilidad tubaria por laparoscopia o HSG siendo positiva, en seis pacientes no se ha evaluado, dos pacientes con embarazo resuelto y otra en curso (dos de ellas con salpinge única). El manejo propuesto parece ser de utilidad en el

embarazo ectópico con cifras de éxito equivalentes a manejo quirúrgico y de otros esquemas de manejo médico, sin efectos secundarios y con mayor facilidad de administración.

(Gaviño G. F. y col. *Experiencia inicial con un esquema de minidosis única de metotrexate para el manejo de embarazo ectópico no roto*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 234)

■ SUMMARY

Methotrexate has been used in the conservative management of ectopic pregnancy with good results. Due to its great affinity for the trophoblast it was decided to try unique dosis of 50 mg IM independently of the body surface. Fifteen patients were studied with ectopic pregnancy by ultrasound and hCG in series that didn't require confirmatory laparoscopy. The ectopic pregnancies broken and/or decompensated were discarded. Average gestational age was 6.1 weeks; the maximal dimension of the sacs was 36.8 mm average; the values for hCG average were 6440 mU/ml and the maximal time of negativization was 52 days. One patient required laparoscopy and salpingostomy, lineal, for imminent rupture 24 hour after methotrexate,

the other 14 presented with complete remission. There were no collateral effects. From the 15 patients, in 6 tubal permeability was confirmed by laparoscopy or HSG, being positive in 6 patients, it has not been evaluated, two patients with resolved pregnancy, and otheron course (two of them with one salpinx). The proposed management seems to be useful in ectopic pregnancy with success, equivalent to surgical management, and other programs of medical management, with out side effects and with greater easiness of administration.

(Gaviño G. F. y col. *Initial experience with a program of unique minidosis of methotrexate for the management of ectopic pregnancy, not ruptured*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 234)

El embarazo ectópico (EE) se considera una enfermedad epidémica en este decenio, pues su tasa se ha incrementado de 4.5 por 1000 nacidos vivos en 1970 a 16.8 en 1987 según el Centro de Control de Enfermedades en Estados Unidos.¹ La tasa manejada en el Instituto Nacional de Perinatología fue de 6.1/1000 nacidos vivos en 1997.²

Los avances tecnológicos como son la alta sensibilidad y especificidad de la Hormona Gonadotro-

pina Coriónica (hCG) detectada por radioinmunoensayo, el desarrollo del ultrasonido de alta resolución, así como el uso más frecuente de procedimientos laparoscópicos, permite detectar en forma más temprana la presencia de embarazos ectópicos, con la oportunidad de manejarlos médicamente en forma oportuna, impidiendo o reduciendo complicaciones dentro de las que se incluye el comprometer la fertilidad futura.

Existen diferentes formas de manejo del embarazo ectópico y desde el siglo pasado el manejo quirúrgico (salpingectomía) fue el procedimiento de elección³ posteriormente han evolucionado las técnicas permitiendo el manejo conservador con lo que mejoraron los resultados reproductivos, tal es el caso de la salpingostomía lineal con abordaje laparotómico⁴ o laparoscópico,^{5,6} que en el momento actual es el procedimiento de elección para el manejo conservador de esta patología. El manejo no quirúrgico incluye al manejo expectante, el cual ha probado resolver un elevado número de casos sin intervención médica.^{7,8}

Desde la década de los 80's se ha utilizado el manejo médico con diferentes sustancias con el propósito de no indicar el manejo quirúrgico. Se han utilizado fármacos como el RU 486, el danazol, el etoposide y el metotrexate (MTX) entre otros, los cuales pueden ser administrados de manera sistémica o local.⁹ En la actualidad el MTX es el fármaco que ha probado tener mayor eficacia en el manejo de EE, inicialmente se administró en dosis altas y repetidas, que al presentar importantes efectos secundarios hacía necesaria la administración de terapia de rescate con ácido fólico.¹⁰⁻¹² Al incrementarse la ex-

periencia con el fármaco se han reducido las dosis utilizadas, en la actualidad la dosis más utilizada en el mundo es de 50 mg/m² de superficie corporal en dosis única intramuscular, lo que hace que a una mujer promedio se le administre de 75 a 100 mg con alta eficacia la cual se informa de 84- a 96% de los casos.¹³

Si bien esta dosis no requiere la administración de ácido fólico y su índice de efectos secundarios es relativamente bajo, considerando las propiedades farmacológicas del MTX, se considera que este puede administrarse en dosis únicas menores conservando su eficacia y bajando la tasa de efectos secundarios.¹⁴

El metotrexate (MTX) es un quimioterápico del grupo de los antimetabolitos, es fase específico e interviene en la etapa de síntesis en el ciclo celular; actúa como un antagonista del ácido fólico, el cual impide la conversión de dihidrofolatos a tetrahidrofolatos al reducir la actividad de la dihidrofolato-reductasa; como resultado de este proceso, se reduce la síntesis de timidolatos y purinas, precursores en la síntesis de DNA. El tejido trofoblástico independientemente de su edad tiene gran susceptibilidad a la exposición al MTX por estar en mitosis celular a un ritmo mayor que cualquier otro tejido del organismo, lo que hace que no requiera dosis grandes o sostenidas del medicamento para lograr su efecto.¹⁵

Entre sus efectos secundarios se encuentran la depresión de la médula ósea, estomatitis, anorexia, náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, menos frecuentes son la necrosis celular hepática, alopecia, dermatitis y pleuritis.¹⁵

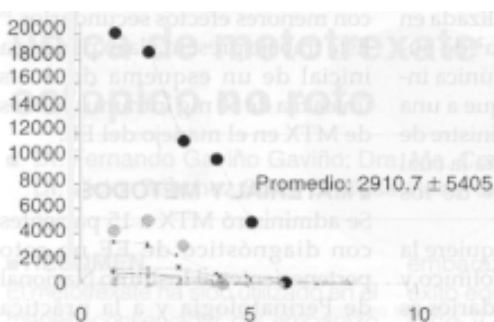
Por lo anterior se considera que dosis menores a las informadas en

la literatura pueden ser igualmente eficaces, más simples de aplicar y con menores efectos secundarios.¹⁵ Este trabajo presenta la experiencia inicial de un esquema de dosis única fija de 50 mg intramusculares de MTX en el manejo del EE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se administró MTX a 15 pacientes con diagnóstico de EE no roto pertenecientes al Instituto Nacional de Perinatología y a la práctica privada de los autores. Los criterios de inclusión fueron que las pacientes se les realizara diagnóstico de certeza de EE utilizando métodos no invasivos como cuantificación sérica seriada de hCG y ultrasonido transvaginal. Para asegurar que la paciente no presentara remisión espontánea del EE, los niveles de hCG debían permanecer estables o incrementándose. Se incluyó toda paciente hemodinámicamente estable y con hemoperitoneo menor de 500 ml calculado por ultrasonido y sin evidencias de sangrado intraperitoneal activo, sin importar el tamaño del saco gestacional o las cifras de hCG. Se excluyó a aquellas con latido cardíaco fetal, con datos de abdomen agudo, evidencia de sangrado activo intraperitoneal o hemodinámicamente comprometidas. Una vez realizado el diagnóstico, se administró 50 mg de MTX intramusculares, diluido con agua inyectable, dividido en dos sitios de aplicación y se monitorizó los niveles de hCG y diámetro del saco gestacional cada tres días hasta que se iniciara el descenso y posteriormente una vez a la semana hasta la negativización de la hCG y la desaparición del saco gestacional. Se consideró falla del tratamiento cuando la paciente presentó posterior a la aplicación del MTX datos de abdomen agudo, compromiso

Figura 1



hemodinámico o incremento del hemoperitoneo por ultrasonido, en cuyo caso se procedió a realizar tratamiento quirúrgico por laparoscopia.

Se registró el número de pacientes con buena respuesta, con mala respuesta, las cifras de hCG, los datos ultrasonográficos, la permeabilidad tubaria postratamiento, los efectos secundarios y los embarazos posteriores. A los datos se les realizó pruebas de tendencia central y de dispersión, desviación estándar, y se presentaron en gráficas y tablas.

■ RESULTADOS

La edad de las pacientes osciló entre 18 a 37 años con promedio de 30.4 ± 6.1 años, el número de gestas fue de 1.4 ± 1.1 , cuatro pacientes tenían antecedente de EE previos tres de ellas tratadas con salpingectomía o salpingooforectomía.

El promedio de edad gestacional fue de 6.1 ± 2.3 semanas. Los niveles basales de hCG fueron de 2910.7 ± 5406.1 UI (mínimo 72, máximo 20 000 UI). El diámetro del saco gestacional en promedio fue de 27.9 ± 12.9 mm (mínimo seis, máximo 52 mm).

De las 15 pacientes 14 tuvieron buena respuesta al manejo con remisión de la hCG y del saco gestacional

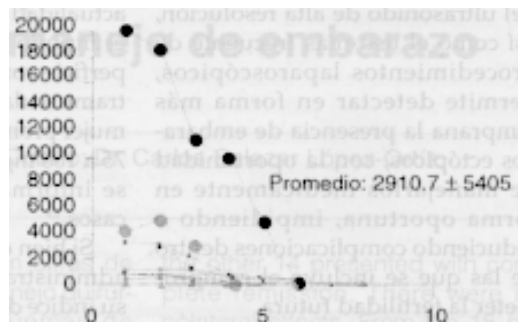
(93.4%), sólo una paciente presentó persistencia de dolor y datos de incremento de hemoperitoneo, por lo que se le realizó laparoscopia a las 24 h de aplicada la dosis de MTX. En el acto quirúrgico se encontró hemoperitoneo de 500 ml y saco gestacional con inminencia de ruptura en ampulla izquierda, por lo que se realizó salpingostomía lineal sin complicaciones, con buena evolución postoperatoria de la paciente.

En las 14 pacientes en que remitió el EE, el promedio de semanas en que se negativizó la hCG fue de 5.9 ± 1.54 semanas y la desaparición del saco gestacional fue a las 6.6 ± 1.9 semanas. (figura 1).

Los efectos colaterales encontrados fueron cuatro pacientes con dolor abdominal dos pacientes con un cuadro transitorio de diarrea, una paciente con mareo y otra con ardor cutáneo, todos los cuales remitieron espontáneamente sin requerir manejo. (figura 2).

En cuanto a la permeabilidad tubaria se encontraron nueve pacientes con permeabilidad en la trompa afectada, seis comprobada por histerosalpingografía y tres de ellas con embarazo clínico en curso o resuelto, dos de ellas con trompa única. Cabe mencionar que una paciente con trompa única se le

Figura 2



resolvió su embarazo por cesárea revisando la trompa, encontrándola sin evidencia de lesión. En tres pacientes se encontró la trompa afectada ocluida, y en tres pacientes más, aún no se ha realizado pruebas de permeabilidad.

En dos pacientes se les realizó determinación de niveles séricos de MTX dentro de las primeras 24 h después de la aplicación con resultados de 6.0 y 9.0 $\mu\text{Mol/L}$.

■ COMENTARIO

El uso de MTX en el manejo del EE no roto en el momento actual tiene un importante lugar en la terapéutica de este padecimiento. La dosis que en la literatura se utiliza con mayor éxito es de 50 mg/m^2 , en dosis única intramuscular.^{13,14,16,17} Paulatinamente se han abandonado otras dosis mayores, con esquemas mas largos o la administración local por laparoscopia o ultrasonido.¹⁸

A pesar de lo bajo de estas dosis, existe un porcentaje considerable de efectos colaterales en las pacientes.

Por otro lado, la dosis sérica necesaria para un efecto citotóxico es de 1 $\mu\text{Mol/L}$, la cual se puede obtener con dosis tan bajas como 25 mg/m^2 . Por lo anterior se consideró

que una dosis fija de 50 mg, es suficiente para alcanzar estos valores y tener el efecto clínico esperado con menores efectos secundarios.¹⁵

El esquema sugerido en promedio representa una disminución de más de 30 mg por dosis en la mayor parte de las pacientes. Secundariamente, una dosis baja fija es más fácil de administrar y es nemotécnicamente más fácil de recordar por el médico que maneja a la paciente. La determinación de los niveles séricos de MTX comprueban que con la dosis sugerida se alcanza con creces los niveles citotóxicos requeridos, ya que se obtuvo niveles de 6 y 9 $\mu\text{mol/L}$.

Como consecuencia de una menor dosis, el esquema sugerido presentó una menor incidencia de efectos secundarios, sin sacrificar la eficacia del manejo.

Aunque no era el objetivo de este trabajo y el diseño no pudo evaluarlo, es de tomar en cuenta que una ventaja fundamental del MTX es impedir la proliferación y penetración de las vellosidades en la pared tubárica con menor afectación de la mucosa comparada con otros manejos, incluyendo el quirúrgico.²⁰

En cuanto a los criterios de inclusión muchas de las pacientes tuvieron sacos gestacionales mayores de 30 mm y niveles de hCG mayores de 15 000 UI que son los máximos sugeridos por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia,³ con tasas de éxito similares a las referidas en la literatura,^{11,14,16,17} lo que demuestra que la citotoxicidad del medicamento es suficiente para el manejo del EE independientemente de su tamaño, siempre y cuando no exista, frecuencia cardíaca fetal ni indicación quirúrgica.

En cuanto a las tasas globales de éxito, a pesar de lo reducido de la casuística, el presente esquema logró tasas semejantes a las informadas por la literatura con esquemas de dosis mayores, inclusive en cuanto a las tasas de embarazo.^{7,11,14,19}

Tomado en cuenta que de las pacientes con buena respuesta, ninguna requirió hospitalización, la reducción de la dosis incluye reducción de costos terapéuticos y quirúrgicos muy elevados.

Por lo anterior y a pesar de que el número de pacientes no es muy grande, el esquema de minidosis única fija de MTX para el manejo del EE no roto. Hemodinámicamente estable sin importar el tamaño del saco gestacional ni los niveles de hCG, se considera promisorio y un avance en el tratamiento de esta patología.

Referencias

1. Ectopic pregnancy surveillance. United States. 1970-1987. MMWR 1988; 39 (SS-4): 9-17.
2. Información interna, departamento de Estadística del Instituto Nacional de Perinatología 1997.
3. Ectopic Pregnancy. ACOG Technical Bulletin Number 150. Int J Gynecol Obstet, 1992; 37: 213-9.
4. Stromme WB. Salpingotomy for tubal pregnancy. Obstet Gynecol 1953; 1: 427.
5. DeCherney AD, Diamond MP. Laparoscopic salpingostomy for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1987; 70: 948-50.
6. Reich H, Freifeld ML, Mc Glynn E, y col. Laparoscopic treatment for tubal pregnancy. Obstet Gynecol 1987; 69: 275-9.
7. Vermesh M. Conservative management of ectopic gestation. Fertil Steril 1989; 51: 559-67.
8. Adoni A, Midwitsky A, Hurwitz A, et al. Declining b hCG levels: An indicator for expectant approach in ectopic pregnancy. Int J Fertil 1986; 31: 40-2.
9. Ory SJ. New options for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. Jamma 1992; 267: 534-7.
10. Rodi I, Sauer MV, Garril MJ, y col. The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: Preliminary experience. Fertil Steril 1986; 46 (5): 811-3.
11. Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, y col. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 1299-1306.
12. Goldstein DP. Treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate with folinic acid rescue (MTX-FA). Presented at the 34 th Annual Clinical Meeting. American College of Obstetricians and Gynecologists New Orleans, May 1986.
13. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 77 (5): 754-7.
14. Stovall TG. Medical Management of ectopic pregnancy. Curr Op in Obstet Gynecol 1994; 6: 510-5.
15. Hardmon JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddan RW, Goodman GA. Fármacos antineoplásicos en: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial Mc Graw-Hill interamericana. Novena Ed. 1996; P.p (consultadas): 1320-5.
16. Glock JL, Johnson JV, Brumsted JR. Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1994; 62: 716-21.
17. Shalev E, Peleg D, Bustan M, et al. Limited role for intratubal methotrexate treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1995; 63(1): 20-4.
18. Molina SA, Morales GV. Tratamiento Conservador del embarazo ectópico con metotrexate. Ginec Obst Mex 1993; 61: 201-6.
19. Sauer MV, Garril MJ, Rodi JA, y col. Nonsurgical management of unruptured isthmic ectopic pregnancy: Preliminary experience. Int J Fertil 1988; 33(2): 116-9.
20. Floridon C, Nielsen O, Byrjalsen C, y col. Ectopic Pregnancy histopathology and assessment of cell proliferation with and without methotrexate treatment. Fertil Steril 1996; 65 (4): 730-8.