

Correspondencia:

Dr. F. Mateos.
Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitario de Getafe.
Ctra. de Toledo, km 12,5. 28905 Madrid.

Fecha de recepción: 6/4/00

Aceptado para su publicación: 23/1/01

ARTÍCULOS ORIGINALES

Ginecología

Valoración de beta-HCG, estradiol y progesterona en mujeres portadoras de DIU

Evaluation of beta-human chorionic gonadotrophin, estradiol and progesterone in women with intrauterine devices

F. Mateos, I. Bugella, J. Moreno, C. Seco, A. Garrido, T.P. Medina, J.M. Bajo. Valoración de beta-HCG, estradiol y progesterona en mujeres portadoras de DIU. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:64-68.

RESUMEN

Objetivo: Se pretende investigar una posible alteración del ciclo ovárico en mujeres portadoras de dispositivo intrauterino (DIU), al mismo tiempo que se intenta averiguar mediante el estudio de la beta-HCG si estos dispositivos son abortivos.

Material y método: Se estudian tres grupos. El primero compuesto por 103 mujeres portadoras de DIU, el segundo por 300 mujeres que utilizaban un método de barrera, y el tercero por 300 mujeres que deseaban gestación y no utilizaban método anticonceptivo. En todos ellos se determinaron los valores de progesterona y estradiol en la fase lútea, así como la beta-HCG sérica.

Resultados: En el grupo I no se detectó ninguna beta-HCG positiva, frente a un caso en el grupo II y 57 en el grupo III. No se encontraron diferencias significativas respecto a la determinación del estradiol y de la progesterona.

Conclusiones: De los hallazgos de nuestro estudio no podemos concluir que la acción anticonceptiva del DIU se produzca durante el ciclo ovárico, no

existiendo tampoco fecundación, por lo que se descarta también la acción abortiva.

PALABRAS CLAVE:

DIU. Beta-HCG. Estradiol. Progesterona.

EVALUATION OF BETA-HUMAN CHORIONIC GONADOTROPHIN, ESTRADIOL AND PROGESTERONE IN WOMEN WITH INTRAUTERINE DEVICES

Objective: To investigate a possible modification of ovarian cycle in women with intrauterine device (IUD) and to determine with beta-HCG measurements if abortion is one of the mechanisms of IUD.

Subjects and method: We study three groups: first composed of 103 women with IUD; second composed of 300 women using barrier methods, and third composed of 300 women without

contraceptive method. In all cases serum beta-HCG, progesterone and estradiol were determined in luteal phase.

Results: In group I beta-HCG was not detected in any case, one case in group II and 57 in group III. No significative differences were found concerning estradiol and progesterone determinations.

Conclusions: From our findings we can't conclude a contraceptive action of IUD on the level of ovarian cycle. Abortive action is rejected too because there is no fecundation.

KEY WORDS:

IUD. Beta-HCG. Estradiol. Progesterone.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad no conocemos con exactitud el mecanismo de acción de los dispositivos intrauterinos (DIU).

Se hablan de diferentes teorías. Hankk Macy et al postulan alteraciones en el ciclo ovárico, observando un alargamiento en la fase folicular, el cual queda compensado por un acortamiento de la fase lútea y permanece inalterable la duración del ciclo^{1,2}.

Nygren y Johansson sugieren que el DIU por acción local sobre el endometrio acorta la duración del ciclo ovárico; otros autores piensan en un efecto de luteólisis del ciclo ovárico³.

Ortiz et al refieren la reacción endometrial a la existencia de cuerpo extraño⁴.

Eissa et al mencionan cambios en la respuesta inmunológica sistemática y demuestran el incremento que sufren los valores séricos de inmunoglobulinas A, G y N, tras la colocación de un DIU; también refieren alteraciones hormonales⁵.

Con la disponibilidad de análisis muy sensibles y cuantitativos para la determinación de beta-HCG sérica se ha demostrado que los valores de beta-HCG pueden ser útiles para el diagnóstico temprano del embarazo, predicción de abortos espontáneos y sospecha de gestación ectópica⁶.

En la actualidad, se utilizan principalmente DIU de tercera generación, como el Nova T, el ML-375, el T Cu 380 y el Gyne T 380.

Sin embargo, algunos centros utilizan DIU de cuarta generación como son los DIU con progesterona⁷.

Debido a que actualmente el mecanismo de los DIU no se conoce, nos hemos planteado realizar un estudio en mujeres portadoras de DIU, con la determinación de los valores séricos de progesterona y estradiol durante la fase lútea, para comprobar si el DIU puede alterar la secreción hipofisaria de los esteroides ováricos.

Al mismo tiempo, hemos determinado la beta-HCG sérica para averiguar si los DIU actúan por un mecanismo distinto al de la destrucción de embriones, impidiendo la unión del óvulo con los espermatozoides, o bien son claramente abortivos.

El desarrollo del método de radioinmunoanálisis para la determinación de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica ha mejorado el diagnóstico temprano del embarazo, permitiendo un diagnóstico de la gestación entre los días 8 y 13 de postovulación.

El objetivo del estudio fue valorar las determinaciones hormonales para constatar la posible influencia del DIU sobre el ciclo ovárico.

MATERIAL Y MÉTODO

Para este estudio hemos seleccionado 3 grupos de mujeres homogéneos. El primer grupo lo constituían mujeres portadoras de DIU, el segundo grupo mujeres que utilizaban método de barrera, y el tercer grupo mujeres que deseaban gestación y no utilizaban ninguna protección contraceptiva.

El primer grupo estaba constituido por 103 mujeres portadoras de un DIU, modelo Nova T y Multiload-Cu 375. Todas las mujeres portaron el DIU durante más de un año y menos de 4 años.

En todos los casos tenían fertilidad probada y ningún problema asociado al DIU.

En todas las pacientes de los 3 grupos se les realizaba una extracción de sangre, en los días 24, 25 o 26 del ciclo, para la determinación de beta-HCG, estradiol y progesterona durante 3 ciclos.

El segundo grupo estaba constituido por 300 mujeres en edad fértil que utilizaban métodos anticonceptivos de barrera, con fertilidad igualmente probada.

El tercer grupo lo formaban 300 mujeres de fertilidad probada pero que deseaban gestación, sin ninguna protección contraceptiva.

La edad media del grupo I fue de 33 años ($38 \pm 4,2$), el segundo de 32 años ($36 \pm 5,7$) y el tercero de 31 años ($35 \pm 4,3$). Aplicando el análisis de la varianza múltiple se comprueba que los 3 grupos eran homogéneos para la edad.

Respecto al estado civil, en el grupo primero el porcentaje de mujeres casadas era del 89%, en el grupo segundo del 82% y en el grupo tercero del 90%. Aplicando el test de la χ^2 se comprueba la homogeneidad de los grupos para este parámetro.

En cuanto a la educación y nivel de estudios, no existen diferencias significativas respecto a la distribución global.

En cuanto al hábito tabáquico, en el grupo I un 84,4% de mujeres eran no fumadoras, en el grupo II un 83,3% y en el grupo III un 82,9%. Aplicando el test de la χ^2 no se observan diferencias significativas.

La edad de aparición de la menarquia en el grupo I es de 12,7 años, en el grupo II de 12,4 años y en el grupo III de 12,5 años. Aplicando el test de análisis múltiple de varianza, no existen diferencias significativas.

No existieron diferencias significativas respecto al número de gestaciones en los 3 grupos referidos, así como respecto al número de relaciones sexuales semanales.

La duración del tipo menstrual fue de 5/28 días (DE 2; intervalo de confianza ± 4), sin apreciarse diferencias significativas entre los 3 grupos.

Consideramos de vital importancia para el estudio que el tipo menstrual fuese similar en todos los grupos para que no hubiera posibles influencias en las determinaciones hormonales.

En resumen, los tres grupos eran homogéneos en todos los aspectos estudiados.

En cada grupo de población se determinaron la beta-HCG, la progesterona y el estradiol. Mediante la beta-HCG se pretendía determinar la existencia de gestaciones incipientes, desapercibidas desde el punto de vista clínico. Mediante la determinación de progesterona y estradiol se pretendía demostrar que, efectivamente, nos encontramos con una fase lútea avanzada y, por otro lado, valorar la posibilidad de que el DIU pudiera modificar de algún modo la producción de esteroides ováricos.

Las determinaciones de estradiol y progesterona se realizaron mediante ELISA, y la de beta-HCG mediante inmunoanálisis.

El intervalo de referencia de nuestro laboratorio

para el estradiol, en fase folicular, fue de 10-147 pg/ml, y en fase lútea los límites fueron 27-247 pg/ml. El intervalo de referencia para la progesterona en fase lútea fue de 1,8-21 ng/ml.

Todas las pacientes sometidas al estudio conocían las características del mismo mediante consentimiento informado, tanto para las determinaciones hormonales como para la inserción del dispositivo intrauterino.

El estudio hormonal se realizó durante al menos 3 ciclos consecutivos por año de seguimiento.

En nuestro medio consideramos beta-HCG positiva cuando su valor es mayor de 5 mU/ml.

RESULTADOS

En el grupo I no se encontraron valores de beta-HCG positivos (> 5 mU/ml); por tanto, no hubo ningún caso de embarazo durante los 310 ciclos estudiados. La media de beta-HCG para este grupo fue de $0,15 \pm 0,3$.

En el grupo II solamente encontramos una paciente beta-HCG positiva (250 mU/ml), que posteriormente presentó un aborto espontáneo. Este resultado se puede interpretar como un fallo del método contraceptivo utilizado, el resto de mujeres controladas presentaron beta-HCG negativas (< 5 mU/ml), con una media de $1,17$ mU/ml $\pm 0,4$.

En el grupo III se detectaron 57 mujeres con beta-HCG positivas por encima de 5 mU/ml. De ellas, hubo 46 con un valor de beta-HCG mayor de 30 mU/ml, que consiguieron una gestación normal (14,6%).

Por otro lado, 11 mujeres (3,6%) presentaron beta-HCG positivas, superiores a 5 mU/ml, pero inferiores a 30 mU/ml, y que coincidieron posteriormente con una regla aparentemente normal, o con un mínimo retraso máximo de 2 días. Estos casos fueron considerados como abortos subclínicos. El resto de mujeres de este grupo presentaron una media de beta-HCG de $1,1 \pm 0,4$ con beta-HCG negativas.

En cuanto a la determinación del estradiol, observamos en el grupo I una media de $108,9 \pm 41$ pg/ml. En el grupo II, la media de estradiol fue de $110,6 \pm 44,1$ pg/ml. En el grupo III, la media fue de $109,5 \pm 42,1$ pg/ml. Aplicando el test múltiple de varianza se demuestra que no existen diferencias significativas ($p < 0,05$).

En cuanto a la determinación de progesterona, en el grupo I observamos una media de $11,8 \pm 5,3$ ng/ml, en el grupo II la media fue de $15,2 \pm 4,1$ ng/ml y en el grupo III la media en las mujeres no gestantes y que no tuvieron abortos subclínicos fue de $12 \pm 5,2$ ng/ml. Aplicando el test múltiple de variancia se demuestra que no existen diferencias significativas ($p < 0,05$).

En cuanto a la duración de la regla, fue para el grupo I de $4,9 \pm 1,6$ días, en el grupo II de $4,3 \pm 1,1$ días y en el grupo III fue de $4,2 \pm 1$ días. Aplicando el test de análisis de variancia se demuestra una diferencia significativa respecto a una mayor duración de la regla en las portadoras de DIU, con respecto a las demás mujeres ($p < 0,05$).

La correlación entre estradiol y progesterona en los 3 grupos es de $R = 0,43$; sin embargo, consideramos que tiene poco valor dada la variabilidad que representa aún con pequeñas variaciones del ciclo entre mujeres y por el hecho de que las extracciones se realizaran indistintamente en 3 días del ciclo.

La correlación entre progesterona y beta-HCG, en las mujeres con gestación (beta-HCG > 5 mU/ml) y que presentaron posteriormente un embarazo normal, la media fue de $16,8 \pm 10,7$ ng/ml. El resto de mujeres (beta-HCG < 5 U/ml) tenían una media de $14,2 \pm 16,3$ ng/ml. Aplicando el test de Student se demuestra que no hay diferencias significativas ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

Consideramos que respecto a la progesterona no se sabe con certeza si el DIU puede modificar las concentraciones plasmáticas de la misma durante el ciclo ovárico⁸.

La mayoría de los autores piensan que el DIU actúa localmente sobre el endometrio, sin alterar las relaciones hipotálamo-hipófisis-ovario.

Nutting et al consideran que el DIU bloquea la acción de la progesterona a nivel endometrial, al disminuir la anhidrasa carbónica intracelular⁹.

Tamaya et al llegan a describir el mecanismo de acción probable del DIU Cu-T, que se basaría en una inhibición de los receptores endometriales de la progesterona y en una disminución de los receptores de estrógenos¹⁰.

En nuestro trabajo, a diferencia de otros autores,

no encontramos ninguna alteración de los valores plasmáticos de estradiol en la fase lútea con el uso de los DIU ML Cu-375 y Nova T¹¹.

En nuestro estudio, al igual que en el de otros autores, no encontramos beta-HCG positiva en portadoras de DIU¹²⁻¹⁵. Éste trata de demostrar que las mujeres portadoras de DIU no mantienen su fertilidad natural y que estos dispositivos no ejercen su acción anticonceptiva como agentes abortivos.

Por tanto, si se confirma la existencia de un embarazo en una portadora de DIU, puede aceptarse como un caso aislado de fallo anticonceptivo.

Creemos, como Allen et al y Wicox et al, que el mecanismo de acción del DIU parece interrumpir el proceso de reproducción antes de la implantación^{16,17}.

En un trabajo de Tanmsen et al, en el que se determinaron la glucoproteína B1 específica del embarazo (SP1) y la beta-HCG en 422 mujeres portadoras de DIU con varias determinaciones en fase lútea seguidas durante 73 ciclos menstruales, se constató que la SP1 fue detectada en 5/129 muestras sanguíneas y la beta-HCG en 2/123 muestras sanguíneas; todas las mujeres tenían ciclos regulares, por lo que este estudio concluía que es posible que en estas mujeres se produzca una implantación y aborto precoz del huevo, seguido de una regla "normal", pero que ello es mucho menos frecuente que en las mujeres que no utilizan contracepción¹⁸.

Consideramos fundamental para el estudio las determinaciones de estradiol y progesterona para verificar que todos los ciclos eran ovulatorios, al menos desde el punto de vista analítico.

En los tres grupos del estudio no hemos encontrado diferencias significativas en las determinaciones de estradiol, progesterona y beta-HCG. Excepcionalmente el 19% de mujeres del grupo III que se quedaron embarazadas, de las que 46 (14,6%) continuaron con una gestación normal y cuya beta-HCG fue superior a 30 mU/ml; sin embargo 11 mujeres presentaron una beta-HCG superior a 5 mU/ml pero inferior a 30 mU/ml y tuvieron una regla aparentemente normal o con un mínimo retraso de 2 días, hecho que hemos considerado aborto subclínico (3,6%). Estos abortos subclínicos no se produjeron en el grupo I, es decir, en mujeres portadoras de DIU.

Las mujeres de nuestro estudio presentaron, por tanto, ciclos ovulatorios, por lo que pensamos que el mecanismo del DIU no actúa sobre los ovarios.

El DIU no altera las concentraciones plasmáticas de estradiol en la segunda fase del ciclo, por lo que no cabe esperar la descamación endometrial por este motivo.

EL DIU, en nuestro estudio no altera las concentraciones plasmáticas de progesterona en la segunda fase del ciclo, por lo que tampoco pueden atribuirse a este mecanismo sangrados en la segunda fase del ciclo.

La duración del ciclo no se modifica con la inserción del DIU, aunque aumenta la cantidad de regla con la inserción del mismo.

A partir de las determinaciones de beta-HCG, estradiol y progesterona podemos decir que el mecanismo de acción de un DIU no implica aparición de trofoblasto y, por tanto, induce a pensar que no hay fecundación.

Consideramos, sin embargo, que se deben realizar más estudios al respecto, pese a la complejidad que supone para poblaciones más extensas, como por las determinaciones analíticas y su correlación y sesgo respecto a los tipos menstruales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hankkamacy M et al. The effect of the Cooper-T IUD on the luteal phase plasma progesterone concentration in the normal menstrual cycle. *Ann Clin Res* 1974; 6: 40-44.
2. Faundes A, Segal S, Adejuwon C. The menstrual cycle in woman using and intrauterine device. *Fertil Steril* 1980; 34: 427-430.
3. Nygren K, Johansson E. Premature onset of menstrual bleeding during ovulatory cycles in women and intrauterine contraceptive device. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 971.
4. Ortiz M, Croxatto H. The mode of action of IUDs. *Contraception* 1987; 36: 37-53.
5. Eissa M, Sparks R, Newton J. Serum and cervical mucus immunoglobulin levis in copperwire IUD bearers. *Contraception* 1985; 32: 67-75.
6. Manganiello P, Nazian S, Ellegod J, McDonough P, Mahesh V. Serum progesterone 17-hydroxyprogesterone, human chorionic gonadotropin, and prolactin in early pregnancy and a case of spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1981; 36: 55-60.
7. Margulies L. Intrauterine contraceptions: a new approach. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 515.
8. Scommegna A, Avila T, Luna T, Rad D, Dmoowky W. Fertility control by intrauterine release of progesterone. *Obstet Gynecol* 1974; 43: 769.
9. Nutting E, Hackett P, Ranney R. Uterine Cooper distribution in monkeys implanted with Copper carryng intrauterine devices. *Fertil Steril* 1975; 26: 80-92.
10. Tamaya T, Nakata Y, Ohno Y. The mecanism of action of the Copper intrauterine device. *Fertil Steril* 1976; 27: 767-772.
11. Nilsson C, Iahteenmaki P, Luukkainen T. Levonorgestrel plasma concentration and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with a levonorgestrel-IUD. *Contraception* 1980; 21: 223-225.
12. Parrilla J, Abad L, Gordon Y, López-Bernal J, Martos J. Determinación de la subunidad beta de la HCG en mujeres portadoras de DIU. *Rev Espas Obstet Gynecol* 1979; 38: 468-470.
13. Thomas A, Klein M, Daniel R, Mishell J. Absence of circulating chorionic gonadotropin in wearers of intrauterine contraceptives devices. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 626.
14. Klein T, Mishell D. Absence of circulating gonadotropin in wears of intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 626.
15. Sharpe R, Wrixon W, Hobson B, Corker C, McLeand H, Short R. Abscencse of HCG-like activity in the blood of women fitted with intrauterine contraceptive devices. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 496.
16. Allen J, Wilcox M, Clarice R, Canfield R. Urinary human chorionic gonadotropin among intrauterine device users detection with a higly specific and sensitive assay. *Fertil Steril* 1986; 45: 165-169.
17. Wilcox A, Weinberg C, Armstrong E, Canfield R. Urinary human chorionic gonadotropin among intrauterine device users. *Fertil Steril* 1987; 47: 265-269.
18. Tamnsen L, Eneroth P. Serum levels of pregnancy-specific beta 1-glycoprotein (SP) and human chorionic gonadotropin in women using and intrauterine device. *Contraception* 1986; 33: 497-501.