



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

EDITORIAL

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 1 **Hormona antimulleriana como marcador de respuesta ovárica en fertilización *in vitro***
Héctor Salvador Godoy-Morales, Alfredo Ulloa-Aguirre, Juan Carlos Falcón-Martínez, Emma Elizabeth Marsai-Martínez, Radamés Rivas-López, Luciano Cedillo García-Lascuain
- 8 **Efecto de la criopreservación espermática en muestras seminales de hombres fértiles e infértiles**
Armando Juárez-Bengoa, Xóchitl Elena Flores-Escobar, Nubia Monserrat Serrano-Macedo, Eduardo Cruz-Rivera, Guillermo Castellanos-Barroso, Rodrigo Vega-Sánchez
- 16 **Efecto de la aplicación de columnas de anexina en los resultados reproductivos de parejas infértiles**
Gerardo Barroso-Villa, Alinne Colín-Valenzuela, Mario Morales-Velázquez, Marcela Osuna-Zazueta, Gonzalo Robledo-Trejo, Rosaura Ávila-Lombardo
- 22 **Asociación del cáncer de mama con los polimorfismos T-66G y G-156GG del gen SPP1 y las concentraciones séricas de osteopontina**
Antonio Sifuentes-Álvarez, Jorge Talamás-Márquez, Francianella Reyes-Vargas, Miguel Reyes-Romero
- 30 **Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo**
Luis Pablo López Rivero, Imelda Hernández Marín, Hería Pascacio Sarmiento, Karla Gordillo Méndez, Gustavo Nazik Cadena Alfaro, Renata Melina Madrid Zavala
- 36 **Prevención de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana**
Jesús Roberto Villagrana-Zesati, Noemí Plazola-Camacho, Martha Valdés-Ramírez, Enrique Segura-Cervantes, Javier Mancilla-Ramírez

FILOSOFÍA Y BIOÉTICA

- 41 **Los moralistas habitualmente son los que más lejos están del problema... el aborto**
Samuel Karchmer

HACE 55 AÑOS

- 45 **Anoxia fetal y traumatismo craneoencefálico. Punto de vista del anestesiólogo**
Feliciano Alvarez-Silva

CARTA AL EDITOR

- 49 **La credibilidad de la bibliografía médica hispana**
Carlos Quesnel García-Benítez

Indizada en: Index Medicus, ARTEMISA, Índice Médico Latinoamericano, LILACS, Medline.

EDITADA POR LA FEDERACIÓN MEXICANA DE COLEGIOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, A.C.

FUNDADA POR LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA EN 1945



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 80, número 1, enero 2012

CONTENIDO

CONTENT

EDITORIAL

EDITORIAL

ARTÍCULOS ORIGINALES

ORIGINAL ARTICLES

- 1 **Hormona antimülleriana como marcador de respuesta ovárica en fertilización *in vitro***
Héctor Salvador Godoy-Morales, Alfredo Ulloa-Aguirre, Juan Carlos Falcón-Martínez, Emma Elizabeth Marsai-Martínez, Radamés Rivas-López, Luciano Cedillo García-Lascurain
- 8 **Efecto de la criopreservación espermática en muestras seminales de hombres fértiles e infértiles**
Armando Juárez-Bengoa, Xóchitl Elena Flores-Escobar, Nubia Monserrat Serrano-Macedo, Eduardo Cruz-Rivera, Guillermo Castellanos-Barroso, Rodrigo Vega-Sánchez
- 16 **Efecto de la aplicación de columnas de anexina en los resultados reproductivos de parejas infértiles**
Gerardo Barroso-Villa, Alinne Colín-Valenzuela, Mario Morales-Velázquez, Marcela Osuna-Zazueta, Gonzalo Robledo-Trejo, Rosaura Ávila-Lombardo
- 22 **Asociación del cáncer de mama con los polimorfismos T-66G y G-156GG del gen SPP1 y las concentraciones séricas de osteopontina**
Antonio Sifuentes-Álvarez, Jorge Talamás-Márquez, Francianella Reyes-Vargas, Miguel Reyes-Romero
- 30 **Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo**
Luis Pablo López Rivero, Imelda Hernández Marín, Hería Pascacio Sarmiento, Karla Gordillo Méndez, Gustavo Nazik Cadena Alfaro, Renata Melina Madrid Zavala
- 36 **Prevención de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana**
Jesús Roberto Villagrana-Zesati, Noemí Plazola-Camacho, Martha Valdés-Ramírez, Enrique Segura-Cervantes, Javier Mancilla-Ramírez

- 1 **Antimüllerian hormone as a marker of ovarian response *in vitro* fertilization**
Héctor Salvador Godoy-Morales, Alfredo Ulloa-Aguirre, Juan Carlos Falcón-Martínez, Emma Elizabeth Marsai-Martínez, Radamés Rivas-López, Luciano Cedillo García-Lascurain
- 8 **Effect of sperm cryopreservation of semen samples from fertile and infertile men**
Armando Juárez-Bengoa, Xóchitl Elena Flores-Escobar, Nubia Monserrat Serrano-Macedo, Eduardo Cruz-Rivera, Guillermo Castellanos-Barroso, Rodrigo Vega-Sánchez
- 16 **Effect of application of annexin columns in the reproductive outcomes of infertile couples**
Gerardo Barroso-Villa, Alinne Colín-Valenzuela, Mario Morales-Velázquez, Marcela Osuna-Zazueta, Gonzalo Robledo-Trejo, Rosaura Ávila-Lombardo
- 22 **Breast cancer association with the polymorphisms T-66G and G-156GG SPP1 gene and levels serum osteopontin**
Antonio Sifuentes-Álvarez, Jorge Talamás-Márquez, Francianella Reyes-Vargas, Miguel Reyes-Romero
- 30 **Correlation between insulin resistance and hyperandrogenism**
Luis Pablo López Rivero, Imelda Hernández Marín, Hería Pascacio Sarmiento, Karla Gordillo Méndez, Gustavo Nazik Cadena Alfaro, Renata Melina Madrid Zavala
- 36 **Prevention of perinatal transmission of human immunodeficiency virus**
Jesús Roberto Villagrana-Zesati, Noemí Plazola-Camacho, Martha Valdés-Ramírez, Enrique Segura-Cervantes, Javier Mancilla-Ramírez

FILOSOFÍA Y BIOÉTICA

PHILOSOPHY AND BIOETHICS

- 41 **Los moralistas habitualmente son los que más lejos están del problema... el aborto**
Samuel Karchmer

- 41 **The moralists are usually farthest from the abortion issue...**
Samuel Karchmer

HACE 55 AÑOS

55 YEARS AGO

- 45 **Anoxia fetal y traumatismo craneoencefálico. Punto de vista del anestesiólogo**
Feliciano Alvarez-Silva

- 45 **Fetal anoxia and traumatic brain injury. Viewpoint of the anesthesiologist**
Feliciano Alvarez-Silva

CARTA AL EDITOR

LETTER TO THE EDITOR

- 49 **La credibilidad de la bibliografía médica hispana**
Carlos Quesnel García-Benitez

- 49 **The credibility of the Spanish medical literature**
Carlos Quesnel García-Benitez



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Volumen 80, número 1, janvier 2012

CONTENU

EDITORIAL

ARTÍCULOS ORIGINAUX

- 1 **Hormonal Antimulleriane comme un marqueur de la réponse ovarienne en FIV**
Héctor Salvador Godoy-Morales, Alfredo Ulloa-Aguirre, Juan Carlos Falcón-Martínez, Emma Elizabeth Marsai-Martínez, Radamés Rivas-López, Luciano Cedillo García-Lascurain
- 8 **Effet de la cryoconservation du sperme des échantillons de sperme d'hommes fertiles et infertiles**
Armando Juárez-Bengoa, Xóchitl Elena Flores-Escobar, Nubia Monserrat Serrano-Macedo, Eduardo Cruz-Rivera, Guillermo Castellanos-Barroso, Rodrigo Vega-Sánchez
- 16 **Effet de la demande de colonnes annexine dans les résultats de reproduction des couples infertiles**
Gerardo Barroso-Villa, Alinne Colín-Valenzuela, Mario Morales-Velázquez, Marcela Osuna-Zazueta, Gonzalo Robledo-Trejo, Rosaura Ávila-Lombardo
- 22 **Le cancer du sein association avec le polymorphisme T-66G et G-156GG SPP1 gène et des taux sériques de l'ostéopontine**
Antonio Sifuentes-Álvarez, Jorge Talamás-Márquez, Francisella Reyes-Vargas, Miguel Reyes-Romero
- 30 **Corrélation entre l'insulinorésistance et l'hyperandrogénie**
Luis Pablo López Rivero, Imelda Hernández Marín, Hería Pascacio Sarmiento, Karla Gordillo Méndez, Gustavo Nazik Cadena Alfaro, Renata Melina Madrid Zavala
- 36 **Prévention de la transmission périnatale du virus de l'immunodéficience humaine**
Jesús Roberto Villagrana-Zesati, Noemí Plazola-Camacho, Martha Valdés-Ramírez, Enrique Segura-Cervantes, Javier Mancilla-Ramírez

PHILOSOPHIE ET LA BIOETHIQUE

- 41 **Les moralistes sont généralement plus éloigné de la question de l'avortement ...**
Samuel Karchmer

IL Y A 55 ANS

- 45 **Anoxie fœtale et un traumatisme crânien. Point de vue de l'anesthésiste**
Feliciano Alvarez-Silva

LETTERE À L'ÉDITE

- 49 **La crédibilité de la littérature espagnole médicaux**
Carlos Quesnel García-Benítez

CONTEÚDO

EDITORIAL

ARTIGOS ORIGINAIS

- 1 **Antimulleriana hormônio como marcador da resposta ovariana em FIV**
Héctor Salvador Godoy-Morales, Alfredo Ulloa-Aguirre, Juan Carlos Falcón-Martínez, Emma Elizabeth Marsai-Martínez, Radamés Rivas-López, Luciano Cedillo García-Lascurain
- 8 **Efeito da criopreservação de esperma de amostras de sêmen de homens férteis e inférteis**
Armando Juárez-Bengoa, Xóchitl Elena Flores-Escobar, Nubia Monserrat Serrano-Macedo, Eduardo Cruz-Rivera, Guillermo Castellanos-Barroso, Rodrigo Vega-Sánchez
- 16 **Efeito da aplicação de colunas anexina nos resultados reprodutivos de casais inférteis**
Gerardo Barroso-Villa, Alinne Colín-Valenzuela, Mario Morales-Velázquez, Marcela Osuna-Zazueta, Gonzalo Robledo-Trejo, Rosaura Ávila-Lombardo
- 22 **Câncer de mama associação com os polimorfismos T-66G e G-156GG SPP1 gene osteopontina e soro**
Antonio Sifuentes-Álvarez, Jorge Talamás-Márquez, Francisella Reyes-Vargas, Miguel Reyes-Romero
- 30 **Correlação entre resistência à insulina e hiperandrogenismo**
Luis Pablo López Rivero, Imelda Hernández Marín, Hería Pascacio Sarmiento, Karla Gordillo Méndez, Gustavo Nazik Cadena Alfaro, Renata Melina Madrid Zavala
- 36 **Prevenção da transmissão perinatal do vírus da imunodeficiência humana**
Jesús Roberto Villagrana-Zesati, Noemí Plazola-Camacho, Martha Valdés-Ramírez, Enrique Segura-Cervantes, Javier Mancilla-Ramírez

FILOSOFIA E BIOÉTICA

- 41 **Os moralistas são geralmente mais distante da questão do aborto ...**
Samuel Karchmer

FAZ 55 ANOS

- 45 **Anóxia fetal e lesão cerebral traumática. Ponto de vista do anestesiologista**
Feliciano Alvarez-Silva

CARTA AO EDITOR

- 49 **A credibilidade da literatura espanhola médica**
Carlos Quesnel García-Benítez



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Tarifas de suscripción anual 2012

Revista mensual

En la República Mexicana

Institucional (multilectores):	\$ 1,300.00
Personal:	\$ 1,150.00
Ejemplares publicados:	\$ 150.00

En el extranjero:

Institucional (multireaders):	US\$ 170.00
Personal:	US\$ 165.00

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

Toda correspondencia debe dirigirse al editor/At'n. Sra. Bertha Schoelly de Larrondo.

Ginecología y Obstetricia de México. Calle de Nueva York núm. 38, colonia Nápoles, delegación Benito Juárez, CP 03810, México, DF. Teléfono: 5523-1664.

Registro de la Dirección General de Correos núm. 0540167 con número de características 228241116.

Realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). José Martí, número 55, colonia Escandón, delegación Miguel Hidalgo, CP 11800, México, DF. Teléfono: 5678-2811, fax: 5678-4947.

Impresa en: Computipo Scanner Editorial SA. Azafrán 313 y 315, colonia Granjas México, delegación Iztacalco, CP 08400, México, DF. Coordinación editorial: Dr. Enrique Nieto R.

Suscripciones e informes

Sra. Bertha Schoelly de Larrondo
Calle de Nueva York núm. 38,
colonia Nápoles, del. Benito Juárez,
CP 03810, México, DF.
Teléfonos: 5523-1664, 5669-0211,
de 17:00 a 20:00 horas.
Fax: 5682 5601
E-mail: ginecolobstetmex@femego.org.mx

Publicidad

Georgina González Tovar
Ejecutiva de ventas
Teléfono: 5678-2811
Celular: 044-55-1825-0224
E-mail: ggonzalez@nietoeditores.com.mx

Publicidad

Alejandra Nieto Sánchez
Ejecutiva de ventas
Teléfono: 5678-2811
Nextel: 1088-40-60
E-mail: anieto@nietoeditores.com.mx

Cantidad de ejemplares impresos: 5,500

Coordinación editorial: Dr. Enrique Nieto

Diagramación: Elidé Morales del Río



Editada por la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología
Fundada por la Asociación Mexicana de la Ginecología y Obstetricia en 1945

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

EDITOR

Dr. Carlos Fernández del Castillo S*

EDITOR ASOCIADO

Dr. Jorge Delgado Urdapilleta*

COEDITORES ASOCIADOS

Dr. Guillermo Santibáñez Moreno*

Dr. Armando Torres Ramírez*

Dr. Estanislao Díaz Barriga*

Dr. Manuel Álvarez Navarro*

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Víctor Espinosa de los Reyes

Dr. Juan Rodríguez Argüelles

Dr. Carlos Mac Gregor SN

Dr. Samuel Karchmer K

Dr. Efraín Vázquez Benítez

Dr. Roberto Ahued Ahued

Dr. José Antonio Sereno Coló

Dr. Javier Santos González

Dr. Jesús Leal del Rosal

Dr. René Bailón Uriza

Dr. Alberto Kably Ambe

COMITÉ DE REVISIÓN POR PARES PARA EL AÑO 2011

Dra. Judith Ablanado Aguirre (Región I)

Dr. Manuel Álvarez Navarro (Región I)

Dr. Carlos Aranda Flores (Región I)

Dr. Aquiles R Ayala Ruíz (Región I)

Dr. Luis Alberto Barrera González (Región VII)

Dr. Francisco Bernárdez Zapata (Región I)

Dr. Herman Brandt (Región I)

Dr. Antonio Jesús Briseño Sainz (Región IV)

Dr. Rafael G Buitrón García F (Región I)

Dr. Juan Antonio Bujáidar Bujáidar (Región III)

Dr. Francisco Cabral Castañeda (Región I)

Dr. Armando Enrique Carrera Cervón (Región VI)

Dr. Ernesto Castelazo Morales (Región I)

Dr. Cuauhtémoc Celis González (Región I)

Dr. Pedro Coronel Brizio (Región VI)

Dr. Salvador de la Maza Labastida (Región IV)

Dr. Paolo Di Castro Stringher (Región I)

Dr. Guillermo Díaz Barreiro Palencia (Región I)

Dr. Sergio Fajardo Dueñas (Región V)

Dr. Carlos Félix Arce (Región IV)

Dr. Óscar Flores Carreras (Región V)

Dr. Ángel García Alonso (Región I)

Dr. Ranferi Gaona Arreola (Región I)

Dr. Fernando Gasque López (Región VII)

Dr. Salvador Gaviño Ambríz (Región I)

Dr. Fernando Gaviño Gaviño (Región I)

Dr. Fco. Javier Gómezpedroso Rea (Región I)

Dra. Adriana González del Ángel (Región I)

Dra. Patricia Grether González (Región I)

Dr. Pablo Gutiérrez Escoto (Región I)

Dr. Marcelino Hernández Valencia (Región I)

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz (Región I)

Dr. Francisco Ibarguengoitia Ochoa (Región I)

Dr. Valentín Ibarra Chavarría (Región I)

Dr. Sebastián Iris de la Cruz (Región I)

Dr. Alberto Kably Ambe (Región I)

Dr. Jorge Kunhardt Rasch (Región I)

Dr. Roger Lara Ricalde (Región I)

Dra. María Teresa Leis Márquez (Región I)

Dra. Josefina Lira Plascencia (Región I)

Dr. Jesús Lozano de la Garza (Región IV)

Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz (Región I)

Dra. Dora Gilda Mayén Molina (Región I)

Dr. Reynaldo Milla Villeda (Región III)

Dr. José de Jesús Montoya Romero (Región III)

Dr. José Antonio Moreno Sánchez (Región I)

Dr. David Antonio Nava Muñoz (Región II)

Dr. Eduardo S Neri Ruz (Región I)

Dr. José Niz Ramos (Región I)

Dr. Arturo Novoa Vargas (Región I)

Dr. Norberto Plascencia Moncayo (Región VI)

Dr. Carlos Quesnel García-Benítez (Región I)

Dr. Segismundo Rodríguez Rodríguez (Región I)

Dr. José Antonio Ruiz Moreno (Región I)

Dr. Carlos Salazar López Ortiz (Región I)

Dr. Carlos Sánchez Basurto (Región I)

Dr. Álvaro Santibáñez Morales (Región I)

Dr. Luis Senties Cortina (Región I)

Dr. Claudio Serviere Zaragoza (Región I)

Dr. Luis Simón Pereira (Región I)

Dr. Ángel Emilio Suárez Rincón (Región V)

Dr. Gilberto Tena Alavez (Región I)

Dr. Rubén Tlapanco Barba (Región I)

Dr. Pedro Tonda Ribo (Región IV)

Dr. Emigdio Torres Farías (Región V)

Dr. Luis Carlos Uribe Ramírez (Región V)

Dra. Patricia Velázquez Castellanos (Región V)

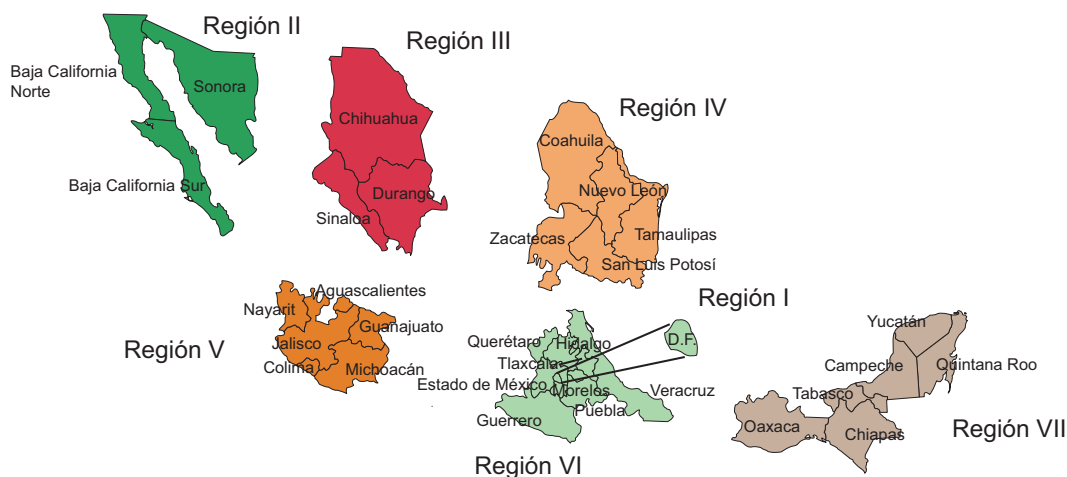
Dr. Drusso Vera Gaspar (Región I)

Dr. Armando Vera Torres (Región V)

Dr. Manuel Villalobos Román (Región I)

Dr. Antonio Zaldívar Neal (Región I)

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



Agrupaciones federadas

Región	Región
Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia	I
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tijuana	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mexicali	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ensenada	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Obregón	II
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Mayo	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de San Luis R.C. Sonora	II
Colegio Sudcaliforniano de Ginecología y Obstetricia	II
Colegio de Ginecobstetras de Guaymas	II
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Hermosillo	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte de Sonora	II
Colegio Sinaloense de Ginecología y Obstetricia	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chihuahua	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Juárez	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Durango	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mazatlán	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Los Mochis	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Parral, Chihuahua	III
Sociedad Cuauhtemense de Ginecología	III
Colegio de Gineco-Obstetras Guasave-Guamuchil	III
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Delicias	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monterrey	IV
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de La Laguna	IV
Sociedad Potosina de Ginecología y Obstetricia	IV
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Tampico y Ciudad Madero	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monclova	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nuevo Laredo	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Reynosa	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Saltillo	IV
Asociación Victorense de Ginecología y Obstetricia	IV
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Piedras Negras	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Matamoros, Tamaulipas	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zacatecas	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Río Verde, S.L.P.	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Valles, S.L.P. y Zona Huasteca	IV
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Matehuala	IV
Colegio de Médicos Gineco-Obstetras del Estado de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de León	V
Asociación Michoacana de Ginecología y Obstetricia	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Aguascalientes	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Celaya, Gto.	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Irapuato	V
Colegio Colimense de Ginecología y Obstetricia	V
Colegio de Especialistas en Ginecología y Obstetricia de la costa de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nayarit	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zamora	V
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Salamanca	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Sur de Jalisco	V
Colegio de Gineco-Obstetras de Uruapan	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de los Altos de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Acámbaro	V
Asociación de Ginecología y Obstetricia de la Piedad	V
Colegio de Ginecólogos y Obstetras del Estado de Puebla	VI
Colegio Veracruzano de Ginecología y Obstetricia	VI
Colegio Xalapeño de Ginecología y Obstetricia	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Córdoba y Orizaba	VI
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Edo. de Guerrero	VI
Colegio Mexiquense de Ginecología y Obstetricia	VI
Sociedad Hidalguense de Ginecología y Obstetricia	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Querétaro	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia del Sureste de Veracruz	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxpan, Ver.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Morelos	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tlaxcala	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chilpancingo, Gro.	VI
Colegio Gineco-Obstétrico de Tehuacán	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte del Estado de Guerrero	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Poza Rica, Ver.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Yucatán	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tabasco	VII
Colegio Oaxaqueño de Ginecología y Obstetricia	VII
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxtla Gutiérrez	VII
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Quintana Roo	VII
Asociación de Ginecología y Obstetricia de La Costa de Chiapas	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Campeche	VII
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Coatzacoalcos	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de la Cuenca del Papaloapan	VII
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Ciudad del Carmen, Campeche	VII



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología, A.C.

Fundada en 1960

Consejo Directivo 2011-2013

Dr. José de Jesús Montoya Romero
Presidente

Dr. Ernesto Castelazo Morales
Vicepresidente

Dr. Emilio Valerio Castro
Primer Secretario Propietario

Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz
Segundo Secretario Propietario

Dr. Alfonso Murillo Uribe
Primer Secretario Suplente

Dra. Josefina Lira Plascencia
Segunda Secretaria Suplente

Dr. José Efraín Vázquez Martínez de Velasco
Tesorero

Dr. Jorge Tommasi Pedraza
Subtesorero

Directores Regionales Periodo 2010-2012

Dr. Sebastián Iris de la Cruz
Región I
Dr. Henry Aristóteles Mateo Sáñez
Región II
Dr. César E. Favela Heredia
Región III

Dr. Rodolfo Treviño Alanís
Región IV
Dr. Humberto Cano López
Región V
Dr. Chafi Alfredo Yarmuch Espinoza
Región VI

Dr. Jorge C. Méndez Trujeque
Región VII

Afiliada a:



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



FIGO
International Federation of
Gynecology and Obstetrics
Fundada en 1954

Indizada en:

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



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Editorial

Durante la celebración del 62 Congreso Mexicano de Ginecología, que tuvo lugar en el puerto de Veracruz en el mes de octubre de 2011, la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología (FEMECOG) otorgó seis premios a los trabajos de investigación básica y clínica que ahí se presentaron. En esta edición de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO se publican esos trabajos.

El primer lugar del Premio Dr. Alfonso Álvarez Bravo (investigación básica), se otorgó al trabajo: “Hormona antimülleriana como marcador de respuesta ovárica en fertilización *in vitro*”. Las investigaciones más recientes demuestran que las concentraciones séricas de hormona antimülleriana tienen mayor sensibilidad para determinar la reserva ovárica en mujeres mayores de 35 años de edad, y una importante relación con el número de folículos antrales, así como la utilidad de este marcador en los ciclos de inducción ovárica controlada, en comparación con las concentraciones de FSH, estradiol e inhibina B.

El segundo lugar del Premio Dr. Alfonso Álvarez Bravo (investigación básica), lo ganó el trabajo: “Efecto de la criopreservación espermática en muestras seminales de hombres fértiles e infértiles”. Los objetivos de esta investigación fueron: comparar la recuperación espermática de muestras seminales de hombres fértiles e infértiles después de un proceso de criopreservación.

El tercer lugar del Premio Dr. Alfonso Álvarez Bravo lo obtuvieron los autores del trabajo: “Efecto de la aplicación de columnas de anexina en los resultados reproductivos de parejas infértiles”. En esta investigación se comparó la selección espermática sólo mediante *swim up* o en combinación con la técnica de MACS-ANMB en pacientes

infértiles cuya muestra seminal se utilizó para técnica de reproducción asistida de alta complejidad (ICSI), con la tasa de fertilización y desarrollo embrionario.

El primer lugar del Premio Dr. Luis Castelazo Ayala (investigación clínica) se asignó al trabajo: “Asociación del cáncer de mama con los polimorfismos T-66G y G-156GG del gen SPP1 y las concentraciones séricas de osteopontina”. Los autores determinaron la asociación entre cáncer de mama, los polimorfismos T-66G y G-156GG del gen SPP1, los haplotipos conformados por ellos, y las concentraciones séricas de osteopontina en mujeres del Norte de México.

El trabajo sobre “Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo” fue reconocido con **el segundo lugar** del Premio Dr. Luis Castelazo Ayala. Se trató de un estudio descriptivo y retrospectivo. La medición de las hormonas circulantes con los métodos analíticos actuales ofrece resultados muy variables, en muchos casos difíciles de interpretar; por eso ha sido necesario consensar los criterios diagnósticos.

El tercer lugar del Premio Dr. Luis Castelazo Ayala lo ganaron los autores del trabajo: “Prevención de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana”. La prevención se consiguió mediante el diagnóstico de la infección por el VIH en mujeres embarazadas con el uso de una prueba oral rápida, no invasiva, con resultados en 20 minutos y que cuando es positiva se confirma con Western-blot.

A partir de esta edición se amplían las secciones de la revista con dos nuevas: Historia de la Ginecología y Obstetricia y la de Bioética y Filosofía de la Medicina.

Dr. Carlos Fernández del Castillo S

LOS CINCO ARTÍCULOS MÁS CONSULTADOS DE DICIEMBRE SON:

1. **Persistencia de hipertensión en mujeres con preeclampsia**
Gustavo Romero-Gutiérrez, Bogar Omar Hernández González.
Ginecol Obstet Mex 2011;79(10):601-606.
2. **Beneficios y riesgos de la vacunación contra el virus del papiloma humano**
Ginecol Obstet Mex 2011;79(12):803-807.
3. **Prevención primaria del cáncer cervicouterino**
Ginecol Obstet Mex 2011;79(12):794-802.
4. **Factores maternos asociados con nacimiento pretérmino espontáneo versus pretérmino nacido por cesárea**
Jesús Pérez-Molina, Guadalupe Panduro-Barón, Claudia Quezada-López.
Ginecol Obstet Mex 2011;79(10):607-612.
5. **La carga del cáncer cervicouterino y de la infección por virus del papiloma humano en México y en el mundo**
Ginecol Obstet Mex 2011;79(12):788-793.

NIVEL DE EVIDENCIA

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO utiliza los siguientes niveles de evidencia para clasificar los artículos, con base en la fuerza y complejidad de la metodología aplicada por los investigadores.

I. Estudios clínicos controlados y aleatorizados, con homogeneidad e intervalo de confianza estrecho o metanálisis

Protocolos de investigación con definición de mecanismos de control que operen antes y durante el desarrollo de la fase experimental con el objeto de salvaguardar la seguridad del sujeto de experimentación. La aleatorización reduce los sesgos que aparecen en los estudios de observación e implica asignar los sujetos de estudio a grupos similares y que los tratamientos que reciban puedan compararse objetivamente. El intervalo de confianza debe reducir al mínimo la imprecisión de las estimaciones puntuales.

II-1. Estudios clínicos controlados pero sin aleatorización

Ensayos que se inician con la formulación de una hipótesis que define claramente la variable independiente (intervención) y la manipulación que el investigador hará de dicha variable. Se requiere definir las potenciales variables dependientes y los procedimientos de control y vigilancia de estas variables, incluidos los posibles efectos adversos. Definen el tiempo de duración del experimento, las potenciales fuentes de sesgo y las precisiones de carácter ético pertinentes. Puesto que carece de aleatorización la posibilidad de sesgo aumenta.

II-2. Estudios de cohorte o caso-control, preferentemente multicéntricos, o consensos

Implican seguir grupos de sujetos en el tiempo, con dos propósitos primarios: descriptivo, típicamente para describir la incidencia de ciertos sucesos en el tiempo; y analítico, para analizar asociaciones entre exposición y resultados. Estos estudios comparan un resultado en particular (como el cáncer cérvico-uterino) en grupos de pacientes con similitudes en muchos aspectos, pero que se diferencian por una cierta característica (por ejemplo, mujeres que fuman comparadas con las que no fuman); el seguimiento es a largo plazo con vigilancia cuidadosa de la influencia de factores de riesgo. Los estudios de caso-control comienzan con la identificación de pacientes con la enfermedad (u otro resultado) de interés, y un grupo apropiado de individuos sin la enfermedad (controles), los compara a ambos: los que tienen la enfermedad en estudio (casos) y un grupo muy similar de personas sin la enfermedad (controles).

II-3. Estudio de observaciones múltiples con o sin intervención; estudios sin control y grandes series de casos

Son el relato o comunicación de lo que se ha observado sin la aplicación de alguna metodología reconocida y sin algún tipo de control, como las observaciones de eficacia de algún fármaco, sin la correspondencia de comparación. Son la comunicación de un caso que, simplemente, se agrega a la lista de los ya reportados.

III. Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos

Son opiniones de expertos, sin valoración crítica explicable o, simplemente, basados en la fisiología. Los autores sólo reportan lo observado y lo interpretan a través de la óptica de su experiencia personal.



Hormona antimulleriana como marcador de respuesta ovárica en fertilización *in vitro*

Héctor Salvador Godoy Morales,* Alfredo Ulloa-Aguirre,** Juan Carlos Falcón Martínez,*** Emma Elizabeth Marsai Martínez,**** Radamés Rivas López,¹ Luciano Cedillo García-Lascurain²

RESUMEN

Antecedentes: la hormona antimulleriana es un parámetro útil para evaluar la reserva ovárica y la respuesta a la inducción de ovulación en procedimientos de reproducción asistida.

Objetivo: evaluar la relación entre las concentraciones séricas de hormona antimulleriana, hormona folículo estimulante, y número de folículos antrales en fase folicular temprana con el número de ovocitos capturados.

Material y método: estudio prospectivo realizado con 39 mujeres de 20 a 45 años de edad, que acudieron a la Unidad de Medicina Reproductiva del hospital, para tratamiento con fertilización *in vitro* entre el 1 de noviembre 2010 y el 30 de junio del 2011. Se determinaron las concentraciones de hormona antimulleriana y hormona folículo estimulante y el número de folículos antrales en la fase folicular temprana. Las concentraciones se compararon y correlacionaron con el tipo de respuesta a la hiperestimulación (normo, hipo o hiperrespuesta), mediante ANOVA, pruebas de comparación múltiple y correlaciones de Pearson o Spearman.

Resultados: el 25.6% de las pacientes fueron hiporrespondedoras, 51.2% normorrespondedoras y 23% hiperrespondedoras. Se observó una correlación lineal positiva entre las concentraciones de hormona antimulleriana, los ovocitos capturados y la hormona antimulleriana y el número de folículos antrales. Hubo correlación lineal negativa entre la hormona antimulleriana y la hormona folículo estimulante. No hubo correlación entre las concentraciones de hormona antimulleriana y la edad. Las concentraciones de hormona antimulleriana fueron ≥ 0.9 ng/mL se asociaron con normo o hiperrespuesta a la estimulación ovárica.

Conclusiones: al evaluar la relación entre las concentraciones séricas de hormona antimulleriana, hormona folículo estimulante y el número de folículos antrales se concluye que la hormona antimulleriana es un excelente marcador de respuesta ovárica en mujeres objeto de protocolos de hiperestimulación. Un valor de hormona antimulleriana ≥ 0.9 predice una respuesta ovárica adecuada en términos de número de ovocitos capturados.

Palabras clave: hormona antimulleriana, FSH, número de folículos antrales, reserva, respuesta, inducción, ovocitos.

ABSTRACT

Background: antimulleriana hormone is a useful parameter for assessing ovarian reserve and response to ovulation induction in assisted reproduction.

Objective: To evaluate the relationship between serum antimulleriana hormone, follicle stimulating hormone, and number of antral follicles in the early follicular phase with the number of retrieved oocytes.

Material and Methods: This prospective study included 39 women aged 20 to 45 years old, attending the Reproductive Medicine Unit of the hospital for IVF treatment between November 1, 2010 and June 30, 2011. Concentrations were determined antimulleriana hormone and follicle stimulating hormone and the number of antral follicles in the early follicular phase. The concentrations were compared and correlated with the type of response to hyperstimulation (normo, hypo or hyper), by ANOVA, multiple comparison tests and Pearson correlations or Spearman.

Results: 25.6% of patients were hiporrespondedoras, 51.2% and 23% hiperrespondedoras normorrespondedoras. There was a positive linear correlation between the hormone antimulleriana, oocytes and hormone antimulleriana captured and the number of antral follicles. There were negative linear correlation between antimulleriana hormone and follicle stimulating hormone. There was no correlation between hormone levels and age antimulleriana. Hormone concentrations antimulleriana ≥ 0.9 ng/mL were associated with normo-or hyper-responsiveness to ovarian stimulation.

Conclusions: In assessing the relationship between serum antimulleriana hormone, follicle stimulating hormone and the number of antral follicles is concluded that the hormone antimulleriana is an excellent marker of ovarian response in women subjected to hyperstimulation protocols. A value of 20.9 antimulleriana hormone predicts ovarian response adequate in terms of number of retrieved oocytes.

Key words: antimulleriana hormone, FSH, antral follicle number, reservation, response, induction, oocytes.

RÉSUMÉ

Antécédents: l'hormone antimulleriana est un paramètre utile pour évaluer la réserve ovarienne et la réponse à l'induction d'ovulation dans la reproduction assistée.

Objectif: évaluer la relation entre le sérum antimulleriana hormone, hormone folliculo-stimulante, et le nombre de follicules antraux dans la phase folliculaire précoce avec le nombre d'ovocytes ponctionnés.

Matériel et méthodes: Cette étude prospective a inclus 39 femmes âgées de 20 à 45 ans, assister à l'Unité de médecine de la reproduction de l'hôpital pour un traitement de FIV entre Novembre 1, 2010 et Juin 30, 2011. Les concentrations ont été déterminées et les hormones antimulleriana hormone folliculo-stimulante et le nombre de follicules antraux dans la phase folliculaire. Les concentrations ont été comparés et corrélés avec le type de réponse à une hyperstimulation (normo, hypo ou hyper), par analyse de variance, des tests de comparaison multiple et les corrélations de Pearson ou de Spearman.

Résultats: 25,6% des patients ont été hiporrespondedoras, 51,2% et 23% hiperrespondedoras normorrespondedoras. Il y avait une corrélation linéaire positive entre l'hormone antimulleriana, les ovocytes et les hormones antimulleriana capturée et le nombre de follicules antraux. Il y avait corrélation linéaire négative entre l'hormone et antimulleriana hormone folliculo-stimulante. Il n'y avait aucune corrélation entre les niveaux d'hormones et l'âge antimulleriana. Les concentrations d'hormones antimulleriana & 0,9 ng / ml ont été associés à normo-ou hyper-réactivité à la stimulation ovarienne.

Conclusions: Dans l'évaluation de la relation entre le sérum antimulleriana hormone, hormone folliculo-stimulante et le nombre de follicules antraux est conclu que les hormones antimulleriana est un excellent marqueur de la réponse ovarienne chez les femmes soumises à des protocoles d'hyperstimulation. Une valeur de 20,9 hormones antimulleriana prédit réponse ovarienne adéquate en termes de nombre d'ovocytes ponctionnés.

Mots-clés: hormone antimulleriana, FSH, le nombre des follicules antraux, réservation, la réponse, l'induction, les ovocytes.

RESUMO

Antecedentes: hormônio antimulleriana é um parâmetro útil para avaliar a reserva ovariana e resposta à indução da ovulação em reprodução assistida.

Objetivo: Avaliar a relação entre os níveis séricos de hormônio antimulleriana, hormônio foliculo estimulante, eo número de foliculos antrais na fase folicular precoce com o número de oócitos recuperados.

Material e Métodos: Estudo prospectivo incluindo 39 mulheres com idade entre 20 a 45 anos, atendendo a Unidade de Medicina Reprodutiva do hospital para o tratamento de fertilização in vitro entre 01 de novembro de 2010 e 30 de junho de 2011. As concentrações foram determinadas antimulleriana hormônio foliculo estimulante e hormônio eo número de foliculos antrais na fase folicular precoce. As concentrações foram comparados e correlacionados com o tipo de resposta a hiperestimulação (normo, hypo ou hiper), por ANOVA, testes de comparação múltipla e correlações de Pearson ou Spearman.

Resultados: 25,6% dos pacientes foram hiporrespondedoras, 51,2% e 23% hiperrespondedoras normorrespondedoras. Houve uma correlação linear positiva entre o hormônio antimulleriana, oócitos e hormônio antimulleriana capturados eo número de foliculos antrais. Houve correlação linear negativa entre antimulleriana hormônio e hormônio foliculo estimulante. Não houve correlação entre os níveis hormonais e antimulleriana idade. Concentrações hormonais antimulleriana e 0,9 ng / mL foram associados com normo ou hiper-responsividade à estimulação ovariana.

Conclusões: Ao avaliar a relação entre os níveis séricos de hormônio antimulleriana, hormônio foliculo-estimulante eo número de foliculos antrais conclui-se que o hormônio antimulleriana é um excelente marcador da resposta ovariana em mulheres submetidas a protocolos de hiperestimulação. Um valor de 20,9 hormônio antimulleriana prediz resposta ovariana adequada em termos de número de ovócitos recuperados.

Palavras-chave: antimulleriana hormone, FSH, número de foliculos antrais, reserva, a resposta, indução, oócitos.

- La FEMECOG otorgó a este trabajo el primer lugar del Premio Dr. Alfonso Álvarez Bravo en la categoría de investigación básica del concurso celebrado durante el 62 Congreso Mexicano de Ginecología que tuvo lugar en el puerto de Veracruz el pasado octubre de 2011.
- * Ginecología y Obstetricia. Biología de la Reproducción. Director de ART Reproducción. Jefe de la Unidad de Medicina Reprodutiva. Hospital Ángeles Pedregal, México, DF.
- ** Endocrinología. Biología de la Reproducción. Unidad de Investigación en Medicina Reprodutiva-Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia número 4, IMSS.
- *** Ginecología y Obstetricia. Biología de la Reproducción. Investigador de la Subdirección de Enseñanza e Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Coordinador de la maestría en Ciencias Médicas de la Universidad Anáhuac, profesor asociado del curso de subespecialidad en Biología de la Reproducción-UNAM en el Hospital Ángeles Pedregal.
- **** Ginecología y Obstetricia. Residente del segundo año de la subespecialidad en Biología de la Reproducción-UNAM.

Unidad de Medicina Reprodutiva ART- Reproducción Hospital Ángeles Pedregal México

¹ Ginecología y Obstetricia. Biología de la Reproducción. Profesor asociado del curso de subespecialidad en Biología de la Reproducción-UNAM en el Hospital Ángeles Pedregal ART- Reproducción Hospital Ángeles Pedregal México.

² Embriólogo. Master en Biología de la Reproducción y técnicas de reproducción humana asistida. Profesor asociado del curso de subespecialidad en Biología de la Reproducción-UNAM en el Hospital Ángeles del Pedregal. México, DF.

Recibido: octubre 2011. Aceptado: noviembre 2011.

Este artículo debe citarse como: Godoy-Morales HS, Ulloa-Aguirre A, Falcón-Martínez JC, Marsai-Martínez EE, Rivas-López R, Cedillo García-Lascrain L. Hormona antimulleriana como marcador de respuesta ovárica en fertilización *in vitro*. Ginecol Obstet Mex 2012;80(1):1-7.

www.nietoeditores.com.mx

Antes de un tratamiento de fertilización *in vitro* es importante evaluar la reserva ovárica. La identificación, antes del ciclo de inducción, de ovulación en mujeres con alta o baja respuesta permite optimizar los protocolos de estimulación ovárica, la disminución de la tasa de cancelación de ciclo y reducir efectos secundarios, como el síndrome de hiperestimulación ovárica. Los indicadores de reserva ovárica más comunes son: hormona folículo estimulante (FSH), estradiol e inhibina B cuantificadas en suero en el día tres del ciclo. El valor predictivo de estos marcadores sigue siendo motivo de controversia y la toma de muestras en suero requiere días específicos durante el ciclo.¹

Varios investigadores han reportado la utilidad de la cuantificación del volumen ovárico y del número de folículos antrales en la predicción de la respuesta ovárica a la estimulación ovárica; la ecografía es subjetiva y la interpretación de las observaciones puede no ser compatible.² La hormona antimulleriana se ha propuesto como un marcador endocrino de reserva ovárica, y ya la han evaluado como marcador de respuesta ovárica varios grupos.³

La hormona antimulleriana, también llamada sustancia inhibidora de Müller, pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) y se considera un factor de crecimiento local y de diferenciación celular. Esta hormona sólo se produce en el ovario por las células de la granulosa que rodean a los folículos antrales, preantrales y a los folículos pequeños. Por esto se piensa que las concentraciones séricas de hormona antimulleriana son un reflejo de la reserva ovárica y de la cohorte de folículos pequeños en desarrollo.⁴

Las investigaciones más recientes demuestran que las concentraciones séricas de hormona antimulleriana tienen mayor sensibilidad para determinar la reserva ovárica en mujeres mayores de 35 años de edad,⁵ y mayor relación con el número de folículos antrales,² y utilidad en los ciclos de inducción ovárica controlada,⁵ en comparación con las concentraciones de FSH, estradiol e inhibina B.

Este estudio prospectivo se diseñó para evaluar la relación entre las concentraciones en suero basales de hormona antimulleriana, la FSH y el número de folículos antrales en fase folicular temprana con el número de ovocitos capturados en mujeres a quienes se realizará fertilización *in vitro*.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo que incluyó a mujeres de 20 a 45 años de edad, que acudieron a la Unidad de Medicina Reproductiva del hospital para tratamiento de fertilización *in vitro* entre el 1 de noviembre 2010 y el 30 de junio del 2011.

Para registrar el número de folículos antrales antes de iniciar el tratamiento se realizó una ecografía transvaginal basal y se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones inmunorreactivas de hormona antimulleriana y FSH. La hiperestimulación ovárica controlada se inició con gonadotropinas exógenas (FSH recombinante humana u urinaria) en el día dos del ciclo, al séptimo día de la estimulación se administró LH recombinante, dependiendo de la respuesta a la estimulación ovárica. La dosis diana inicial se decidió con base en la edad y las concentraciones basales de FSH. Para prevenir la secreción endógena de la hormona estimulante a partir del décimo día del ciclo se administró un antagonista de GnRH, incluyendo el pico ovulatorio. El mismo día se realizó un ajuste a las dosis de gonadotropinas de acuerdo con los resultados del ultrasonido transvaginal. Cuando se observaron, al menos, dos o más folículos ≥ 18 mm de diámetro se administraron, como inductor de ovulación, 200 mg de triptorelina.

Para la recuperación de los ovocitos se realizó una punción folicular guiada por ultrasonido 34 horas después de la inyección de triptorelina y se registró el número de ovocitos recuperados.

Determinación de las concentraciones circulantes de hormona antimulleriana y FSH

Las concentraciones de hormona antimulleriana se determinaron por medio de un ELISA ultrasensible (AMH Gen II, Beckman Coulter Inc, Webster, TX, EUA) con sensibilidad de 0.08 ng/mL. La muestra de sangre para esta determinación se obtuvo en cualquier día del ciclo previo a la administración de gonadotropinas. Las concentraciones en suero de FSH se midieron con inmunoanálisis por quimioluminiscencia de micropartículas (Architect FSH, Abbot Laboratories, Abbot Park, IL, EUA) con una sensibilidad ≤ 0.05 mUI/mL.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizaron ANOVA de una vía seguida de prueba de T de Student y la correlación

de Pearson (para variables con distribución normal) o la prueba de Kruskal-Wallis en rangos seguida por la prueba de Mann-Whitney y la correlación de Spearman (para variables sin distribución normal). Se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$. Los cálculos se realizaron con el software SPSS, versión 18.0.

RESULTADOS

Los límites de edad de las 39 pacientes fueron 20 y 45 años, con IMC de 23.41 ± 3.9 ; 26 pacientes (66.66%) tenían diagnóstico de infertilidad primaria y 13 (33.33%) de infertilidad secundaria (Figuras 1 y 2). Por orden de frecuencia, el diagnóstico de infertilidad fue la endometriosis en 28.2% (11/39), el segundo por edad mayor de 35 años con 20.5% (8/39) y en tercer lugar el diagnóstico de ovarios poliquísticos con una frecuencia de 12.8% (5/39). Figura 3

El análisis por correlación de Spearman reveló una asociación significativa (RSI 0.44, $p = 0.01$; Figura 4) entre la hormona antimülleriana y los folículos antrales, lo que demostró que a mayor número de folículos antrales mayores concentraciones de hormona antimülleriana.

La asociación entre el número de folículos antrales y las concentraciones de FSH (Rs, -0.478, $p = 0.002$), fue débil; el menor número de folículos antrales se correlacionó con mayores concentraciones de gonadotropina (Figura 5).

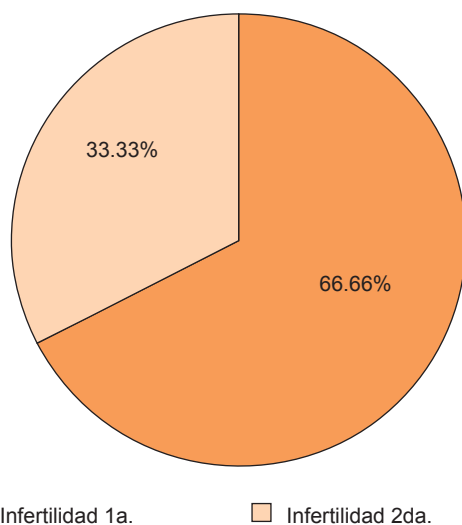


Figura 1. Distribución de pacientes por tipo de infertilidad.

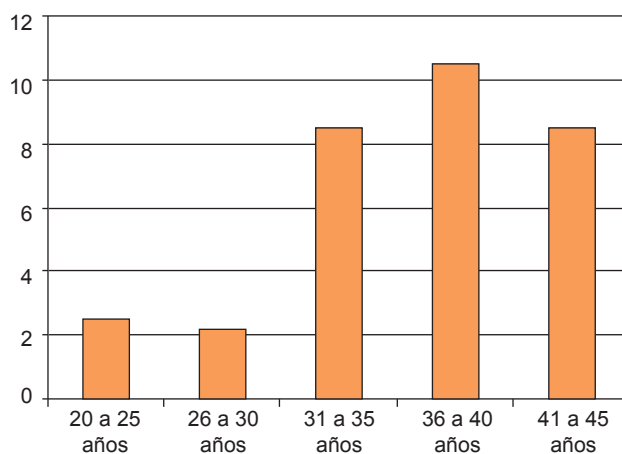


Figura 2. Distribución de pacientes por grupo de edad.

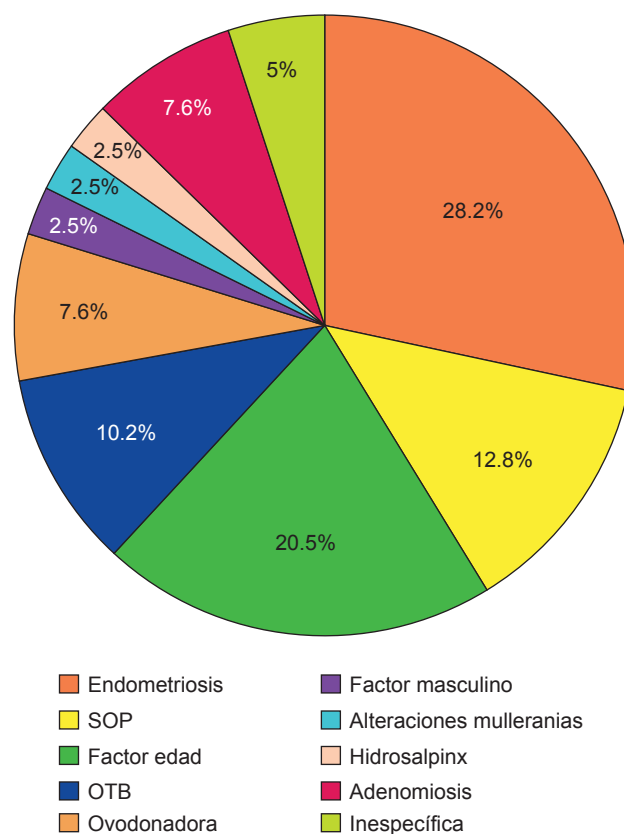


Figura 3. Distribución de la población según el diagnóstico de infertilidad.

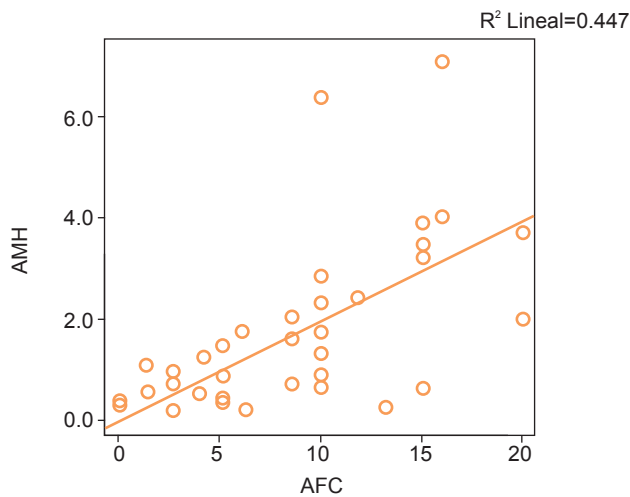


Figura 4. La hormona antimulleriana tiene una correlación significativa con el número de folículos antrales ($r = 0.44$, $P 0.01$).

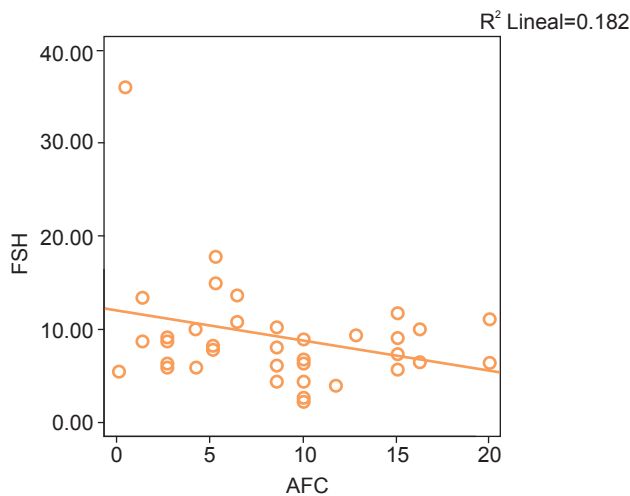


Figura 5. El número de folículos antrales (AFC) tiene una correlación negativa con las concentraciones de FSH.

El análisis de correlación estableció, asimismo, una asociación débil, pero significativa ($R_s = -0.388$, $p = 0.015$), entre las concentraciones de FSH y de hormona antimulleriana. A mayores concentraciones de hormona antimulleriana, menores concentraciones de FSH, que fueron un resultado esperable (Figura 6).

Entre las variables edad y hormona antimulleriana, FSH y el número de folículos antrales no se encontraron correlaciones significativas ($p = -0.205$; $p = -0.080$; $p = -0.220$, respectivamente).

La población se dividió en dos grupos tomando como punto de cohorte la concentración de FSH. Grupo I ($FSH \geq 10$ UI/mL) y grupo II ($FSH < 10$ UI/mL), 34/39, 87.17%, y 5/39, 12.8%, respectivamente. Al comparar las concentraciones de hormona antimulleriana en los dos grupos se observó que las pacientes con $FSH \geq 10$ UI/L tuvieron

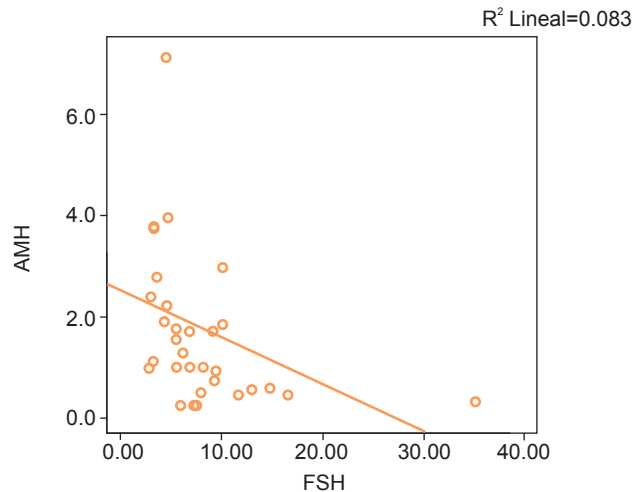


Figura 6. Correlación negativa entre las concentraciones de FSH y de hormona antimulleriana.

menores concentraciones de hormona antimulleriana (Grupo I, $AMH = 1.8 \pm 1.7$ ng/mL; Grupo II, $AMH = 0.25 \pm 0.09$ ng/mL; $p = 0.007$).

Las pacientes se dividieron en tres grupos según el número de ovocitos recuperados: normorrespondedoras (6 a 15 ovocitos), hiporrespondedoras (≤ 5 ovocitos) e hiperrespondedoras (≥ 16 ovocitos) Figura 7.

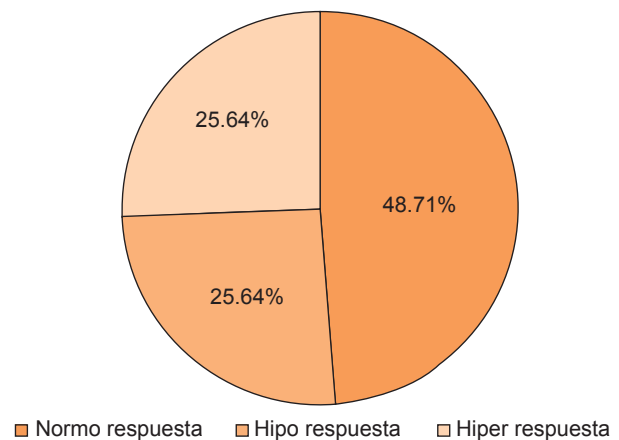


Figura 7. Distribución de la población por tipo de respuesta.

Las características demográficas y bioquímicas de cada grupo se muestran en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Características demográficas y bioquímicas de la población

	Normorrespondedoras (6-15 OC, n=20)	Hiporrespondedoras (≤ 5 OC, n=10)	Hiperrespondedoras (≥ 16 OC, n=9)	P
Edad	35 $\pm$ 6	37 $\pm$ 7	35 $\pm$ 5	0.667
AMH8ng/ml)	1.46 $\pm$ 1.43	0.355 $\pm$ 0.33	3.10 $\pm$ 1.86	0.015*
FSH (UI/L)	7.40 $\pm$ 3.53	10.37 $\pm$ 9.23	5.53 $\pm$ 1.62	0.146
AFC en FFT	7.8 $\pm$ 2.4	1.6 $\pm$ 1.1	16 $\pm$ 2.2	<0.01**

Media $\pm$ desviación estándar (DE).

*Normorrespondedoras vs hiperrespondedoras

** Normorrespondedoras e hiperrespondedoras vs Hiporrespondedoras

Entre la edad y la hormona antimulleriana, FSH o el número de folículos antrales ($p = -0.205$, $p = -0.080$ y $p = -0.22$, respectivamente) no se encontraron asociaciones significativas.

El análisis entre grupos permitió detectar diferencias estadísticamente significativas entre el grado de respuesta y las concentraciones de hormona antimulleriana ($p = 0.015$), así como entre aquella y el número de folículos antrales en fase folicular temprana, únicamente ($p < 0.01$). En el grupo de pacientes con respuesta normal, la media de hormona antimulleriana fue menor que la del grupo de hiperrespondedoras ($p = 0.028$) y mayor que la del grupo de hiporrespondedoras ($p = 0.004$). Cuando las pacientes normo e hiperrespondedoras se agruparon las concentraciones de hormona antimulleriana fueron mayores que las de las hiporrespondedoras ($p = 0.01$).

Con base en la desviación estándar de hormona antimulleriana en los grupos de normorrespondedoras e hiperrespondedoras, se determinó que el punto de cohorte fue 0.9 ng/mL, que representó la concentración mínima de la hormona para una buena respuesta al protocolo de estimulación ovárica controlada para fertilización *in vitro*.

DISCUSIÓN

En estudios recientes se ha observado que la correlación entre hormona antimulleriana y el número de ovocitos recuperados en ciclos de reproducción asistida es superior a la que considera la edad, la FSH y las concentraciones de inhibina B; de aquí que las concentraciones basales

de hormona antimulleriana representen un buen factor predictor de embarazo clínico, en comparación con otros marcadores disponibles en la actualidad.

Hoy día se piensa que la evaluación de la reserva ovárica, previa al inicio de tratamientos de fertilización *in vitro*, es muy conveniente porque potencialmente puede identificar a las mujeres hiper o hipo respondedoras a ciclos de inducción de la ovulación y, por lo tanto, optimizar los protocolos de estimulación ovárica para disminuir la tasa de cancelación de ciclos y reducir el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Este estudio efectuado en población mexicana representa la primera serie en nuestro país que evalúa la asociación entre las concentraciones de hormona antimulleriana como marcador de la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada. En la actualidad, la mayoría de los especialistas en infertilidad utilizan las concentraciones basales de FSH y la edad de las pacientes para determinar la dosis inicial de gonadotropinas en el primer ciclo de fertilización *in vitro*.⁶ Los resultados de este estudio demuestran que la hormona antimulleriana y el número de folículos antrales son los mejores predictores de la respuesta ovárica, más que la edad de la paciente y las concentraciones basales de FSH. De hecho, el análisis de correlación demostró una asociación significativa entre la hormona antimulleriana, el número de folículos antrales y de ovocitos capturados, lo que es congruente con un estudio reciente⁶ en el que la hormona antimulleriana se correlacionó mejor que la edad, FSH, LH, estradiol, y la inhibina B con el número de ovocitos recuperados. Por lo tanto, las concentraciones séricas de hormona antimulleriana pueden reflejar la cantidad de folículos antrales y proporcionar un mejor marcador asociado con el número de ovocitos recuperados después de la hiperestimulación ovárica controlada.

En estudios previos se encontró que la utilidad de la hormona antimulleriana en la identificación de hiporrespondedoras fue muy similar a la del número de folículos antrales.^{1,2} Sin embargo, debe considerarse que la correcta medición del número de folículos antrales depende de la experiencia del operador y del equipo con el que se realiza. Por el contrario, las concentraciones de hormona antimulleriana se obtienen por mediciones objetivas realizadas en el laboratorio, por métodos validados libres de la variabilidad inter-observador y de las apreciaciones personales del operador. La medición de las concentraciones de hormona antimulleriana tiene otras ventajas, entre

ellas: ser estables bajo diversas influencias, como la anti-concepción hormonal,⁷ la administración de agonistas de la GnRH,⁸ el embarazo,^{8,9} y el ciclo menstrual,⁹ por lo que su determinación puede realizarse en múltiples condiciones.

De acuerdo con un estudio reciente,^{2,5} la hormona antimulleriana se correlacionó mejor que la edad con respecto al número de ovocitos recuperados. Es posible, por lo tanto, que las concentraciones basales de hormona antimulleriana reflejen la cantidad de folículos antrales existentes y, de esta forma, pueda representar un marcador confiable del número de ovocitos que serán recuperados después de la hiperestimulación ovárica. En línea con esta aseveración, nuestro estudio encontró que las concentraciones séricas de hormona antimulleriana y el número de folículos antrales fueron significativamente menores en las mujeres hiporrespondedoras que en las mujeres normo e hiperrespondedoras. Otra aplicación potencial de la hormona antimulleriana en el pronóstico de la respuesta ovárica en las hiporrespondedoras es que ofrece la posibilidad de aumentar las dosis iniciales de gonadotropinas y así poder obtener una mejor respuesta al protocolo de estimulación.

La estrategia de hormona antimulleriana basada en la estimulación ovárica controlada se ha asociado con una reducción significativa de la respuesta excesiva a la estimulación, la disminución de ciclos cancelados y una tendencia hacia mayor eficacia clínica. A pesar de que la hormona antimulleriana tiene el potencial de orientar la gestión clínica en el FIV, aún existen muchas preguntas importantes relacionadas con sus implicaciones clínicas, que necesitan una respuesta antes de generalizar las aseveraciones de este y otros estudios.¹⁰

CONCLUSIONES

De los tres marcadores de reserva ovárica analizados, la concentración sérica de hormona antimulleriana tuvo una asociación significativa con la respuesta ovárica en cuanto al número de ovocitos capturados. La cuantificación de la hormona antimulleriana permitió diferenciar a las pacientes hipo, normo e hiperrespondedoras. La determinación de la reserva ovárica en pacientes susceptibles de recibir fertilización *in vitro* es un instrumento útil para la optimización del protocolo de estimulación. Sin embargo, es necesario insistir que esta hormona no representa, de ninguna manera, un marcador que pueda predecir desenlaces como la fecundación o el embarazo. Aún es necesario confirmar los hallazgos de

nuestro estudio en poblaciones mayores de mujeres mexicanas que han recibido fertilización *in vitro*, para poder establecer la utilidad de la hormona antimulleriana como marcador pronóstico de respuesta ovárica y determinar un valor de corte de esta hormona para predecir el tipo de respuesta. La determinación de las concentraciones de hormona antimulleriana en todas las mujeres aptas para fertilización *in vitro* podría representar una herramienta útil para personalizar el tratamiento de la hiperestimulación ovárica controlada y para ofrecer asesoría en cuanto al equilibrio óptimo entre las ventajas y los riesgos del procedimiento.

REFERENCIAS

1. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Updat* 2006;12:685-718.
2. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, et al. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005;112:1384-1390.
3. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005;20:3178-3183.
4. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction* 2002;124:601-609.
5. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Anti-mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357-362.
6. Riggs RM, Duran EH, Baker MW, Kimble TD, et al. Assessment of ovarian reserve with anti-Müllerian hormone: a comparison of the predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone, inhibin B, and age. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:202.e1-8.
7. Singer T, Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Correlation of antimüllerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 2009;91:2616-2619.
8. Arbo E, Vetori DV, Jiménez MF, Freitas FM, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels and follicular cohort characteristics after pituitary suppression in the late luteal phase with oral contraceptive pills. *Hum Reprod* 2007;22:3192-3196.
9. Mohamed KA, Davies WA. Antimüllerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down-regulation with goserelin acetate. *Fertil Steril* 2006;86:1515-1517.
10. Streuli I, Fraise T, Pillet C, Ibecheole V, et al. Serum Antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 2008;90:395-400.
11. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS; on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology AMH Round Table. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod* 2009;Jun11.



Efecto de la criopreservación espermática en muestras seminales de hombres fértiles e infértiles*

Armando Juárez Bengoa,*,** Xóchitl Elena Flores Escobar,* Nubia Monserrat Serrano Macedo,* Eduardo Cruz Rivera,***, Guillermo Castellanos Barroso,***, Rodrigo Vega Sánchez****

RESUMEN

Antecedentes: la criopreservación permite conservar células espermáticas durante un tiempo indefinido hasta el momento de utilizarlas. Sin embargo, el proceso puede lesionarlas o, incluso, matarlas por los cambios térmicos.

Objetivo: comparar la recuperación espermática de muestras seminales de hombres fértiles e infértiles después de un proceso de criopreservación.

Material y método: estudio prospectivo, observacional y transversal en el que durante dos semanas se criopreservaron las muestras seminales de 25 hombres fértiles y 13 de pacientes infértiles. Se compararon: la concentración, movilidad, morfología espermáticas y total de células móviles antes y después de la congelación. Las muestras de hombres fértiles se dividieron en: 12 con parámetros seminales normales y 13 con parámetros seminales alterados. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

Resultados: la movilidad inicial de 65.12 disminuyó a 42.08% y, del total de células móviles de 123.37 millones a 62.05 millones en las muestras de hombres fértiles. En los infértiles, la movilidad cambió de 53.38 a 7.08% y, total de células móviles, de 64.57 millones a 11.76 millones. En los hombres fértiles con factores alterados, el total de células móviles es comparable con el de los infértiles; sin embargo, la recuperación espermática fue mucho mayor. La recuperación de las muestras seminales congeladas es, aproximadamente, de 50% en los hombres fértiles, pero de sólo 15% en las de los hombres infértiles.

Conclusiones: para decidir el número de muestras a congelar es importante considerar la pérdida espermática.

Palabras clave: criopreservación, semen, infertilidad, reproducción.

ABSTRACT

Background: Cryopreservation permits to keep sperm cells for undefined time until the moment to be used. However, the process can damage them or even to kill them because of thermal changes.

Objective: Comparing sperm recovery of semen samples of fertile and infertile men after being subjected to a process of cryopreservation.

Method: Semen samples of 25 fertile men and 13 of infertile men were frozen by two weeks. Sperm concentration, mobility and morphology, as well as total of mobile cells (TCM) were compared before and after cryopreservation. Semen samples of fertile men were divided in 12 with normal semen values (FPN) and 13 with altered semen values (FPA). Mann-Whitney U test was used considering significant $p < 0.05$.

Results: There was a drop of mobility from 65.12% to 42.08% and TCM from 123.37 million to 62.05 million in samples of fertile men. In infertile men the mobility changed from 53.38% to 7.08% and TCM from 64.57 million to 11.75 million. In fertile men with altered values TCM is comparable to that of infertile men, but sperm recovery was much higher.

Recovery of frozen semen samples is about 50%, but only 15% in those of infertile men.

Conclusions: It is important to consider sperm loss for deciding the number of semen samples to be frozen.

Key words: Cryopreservation, semen, infertility, reproduction

RÉSUMÉ

Antécédents: La cryoconservation permet de conserver les spermatozoïdes pour une durée indéterminée jusqu'à son utilisation. Toutefois, le processus peut blesser ou même tuer par des changements thermiques.

Objectif: Comparer la récupération des échantillons de sperme de sperme des hommes fertiles et infertiles après le processus de cryoconservation.

Matériel et méthodes: le manque de méthodes pour deux semaines ont été cryoconservés échantillons de sperme de 25 hommes fertiles et 13 patients infertiles. Ont été comparés: des cellules de la concentration, la motilité, la morphologie et le total de spermatozoïdes mobiles avant et après la congélation. Les échantillons d'hommes fertiles ont été divisés en 12 avec les paramètres du sperme normal et 13 avec les paramètres du sperme altéré. U a utilisé le test de Mann-Whitney test et considéré comme une valeur p significative < 0.05 .

Résultats: la mobilité a diminué à 42,08% et 65,12 de la cellule mobile total de 123,37 à 62,05 millions de dollars en les échantillons d'hommes fertiles. Dans le infertiles, la mobilité a changé à 7,08% et 53,38, le total des cellules mobiles de 64,57 à 11,76 millions d'euros. Chez les hommes fertiles avec des facteurs modifiés, le total des cellules mobiles est comparable à celle de l'infertilité, cependant, la

récupération des spermatozoïdes a été beaucoup plus élevé. La récupération des échantillons de sperme congelé est d'environ 50% des hommes fertiles, mais seulement 15% chez les hommes infertiles.

Conclusions: Pour déterminer le nombre d'échantillons est important de considérer la perte de congeler le sperme.

Mots-clés: cryoconservation, le sperme, l'infertilité, la reproduction.

RESUMO

Antecedentes Criopreservação permite reter as células de esperma por tempo indeterminado até a sua utilização. No entanto, o processo pode ferir ou até mesmo matá-los por variações térmicas.

Objetivo: Comparar a recuperação dos homens de sêmen amostras de esperma férteis e inférteis após o processo de criopreservação.

Material e métodos: a falta de métodos para duas semanas foram criopreservados amostras de sêmen de 25 homens férteis e 13 pacientes inférteis. Foram comparados: a concentração, motilidade, morfologia e total de espermatozoides móveis antes e após o congelamento. As amostras de homens férteis foram divididos em 12 com parâmetros seminais normais e 13 com parâmetros seminais alterados. U foi utilizado o teste Mann-Whitney e considerado valor $p < 0,05$.

Resultados: diminuição da mobilidade para 42,08% e 65,12 do total de células móveis de 123,37-62050000 nas amostras de homens férteis. No inférteis, mobilidade alterada para 7,08% e 53,38, o total de células móveis 64,57-11,76 milhões. Em homens férteis com fatores alterados, total células móveis é comparável com a dos inférteis, no entanto, a recuperação de espermatozoides era muito maior. A recuperação de amostras de sêmen congelado é de aproximadamente 50% dos homens férteis, mas apenas 15% em homens inférteis.

Conclusões: Para determinar o número de amostras é importante considerar a perda de esperma de congelamento.

Palavras-chave: criopreservação, sêmen, infertilidade, reprodução.

La primera observación, que señala que la movilidad de los espermatozoides humanos puede recuperarse después de la congelación y descongelación, se realizó en 1776.¹ Noventa años después surgió la idea de la probable congelación de semen de los soldados que iban a la guerra, con el propósito de permitir que sus esposas lograran un embarazo en caso de un desenlace adverso.² En las décadas de 1930 y 1940 se observó que los espermatozoides podían sobrevivir a temperaturas menores de -160°C y, tiempo después, se dio a conocer la consecución

de embarazos humanos mediante inseminación artificial utilizando espermatozoides previamente congelados.³ Posteriormente, se utilizó nitrógeno líquido (-196 °C) para la criopreservación de semen que luego permitiera lograr embarazos por inseminación artificial.⁴

La refrigeración inicial a una temperatura de 0°C disminuye el metabolismo celular interrumpiendo rápidamente el transporte iónico, lo que origina una fase de transición de los lípidos en la membrana del espermatozoide.^{5,6} Con frecuencia, esta interrupción no daña la célula si el medio de cultivo está osmóticamente equilibrado. Sin embargo, a temperaturas de 0°C a -20°C comienzan a formarse cristales de hielo en el espacio extracelular, circunstancia que incrementa la concentración de solutos del medio. Como resultado, las moléculas de agua salen de la célula hacia el espacio extracelular, lo que ocasiona deshidratación y contracción celular. Cuando el proceso de refrigeración ocurre rápidamente se forman cristales de hielo intracelular que alteran los organelos y la membrana celular, lo que a su vez origina la muerte celular durante el proceso de descongelación.⁵

El estrés físico de la contracción celular puede causar la pérdida irreversible de la membrana y la alteración del citoesqueleto y de los organelos. La célula puede verse afectada por las altas concentraciones de solutos en las partes no congeladas del espacio extracelular que dañan la membrana, por cambios en el pH y desnaturalización de proteínas. Sin embargo, cuando la refrigeración es gradual,

- La FEMECOG otorgó a este trabajo el segundo lugar del Premio Dr. Alfonso Álvarez Bravo en la categoría de investigación básica del concurso celebrado durante el 62 Congreso Mexicano de Ginecología que tuvo lugar en el puerto de Veracruz el pasado octubre de 2011.
- * Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Coordinación de Andrología.
- ** Médico especialista. Hospital General de Zona número 53, IMSS.
- *** Médico residente de Biología de la Reproducción Humana.
- **** Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Departamento de Investigación en Nutrición. México, DF

Correspondencia: Dr. Armando Juárez Bengoa. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, colonia Lomas de Virreyes. México 11000, DF. Correo electrónico: ajuarezbengoa@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Juárez-Bengoa A, Flores-Escobar XE, Serrano-Macedo NM, Cruz-Rivera E, Castellanos-Barroso G, Vega-Sánchez R. Recuperación espermática después de la criopreservación de muestras seminales de hombres fértiles e infértiles. Ginecol Obstet Mex 2012;80(1):8-15.

www.nietoeditores.com.mx

suficiente para prevenir la formación de hielo intracelular pero suficientemente rápida para evitar los efectos de la deshidratación, las células pueden ser capaces de sobrevivir a los procesos de congelación y descongelación.^{5,6} A una temperatura final de almacenamiento inferior a -130°C, el agua líquida no existe y la difusión es insignificante. El almacenamiento en nitrógeno líquido a -196°C previene las reacciones químicas.⁵

A las células se les agregan algunas sustancias, como glicerol o propanediol, como crioprotectores porque reducen las concentraciones de sal e incrementan la fracción de agua no congelada y, por lo tanto, reducen el estrés osmótico. El glicerol reemplaza el agua intracelular necesaria para mantener el volumen celular, interacciona con iones y macromoléculas y se reduce la formación de hielo intracelular.^{6,7} Para la congelación, las muestras se dividen en partes iguales en varios recipientes, se suspenden en vapor de nitrógeno a -80°C durante 15 minutos, después se sumergen en nitrógeno líquido a -196°C y se almacenan hasta que son requeridas.⁸

Las indicaciones para el almacenamiento espermático incluyen todos los casos en los que hay un riesgo inminente de daño al sistema reproductivo masculino, como exposición a radioterapia o quimioterapia debido a enfermedades malignas o por cirugía testicular.⁹ Otras indicaciones son: la criopreservación de semen de donador para uso futuro en técnicas de reproducción asistida, antes de algún tratamiento quirúrgico, como varicocelectomía en hombres con oligozoospermia severa para protegerlo de una posible azoospermia postoperatoria, en la recuperación espermática por azoospermia,⁷ en pacientes cuyas muestras son difíciles de obtener o en quienes por cuestiones personales no van a estar presentes en el momento en que se requiere la muestra.

Sin el uso de un crioprotector, la supervivencia celular es muy baja. Aún con la adición de yema de huevo disminuye la cantidad de células recuperadas al descongelarlas.¹² Una estrategia para incrementar el número de espermatozoides móviles después del descongelamiento es obtener eyaculados una o dos veces por semana para que la acumulación de las muestras proporcione un número suficiente de espermatozoides.¹⁰ Sin embargo, el proceso tiene un costo que se eleva mientras mayor sea el número de muestras a criopreservar. Es posible que al descongelar las muestras, la cantidad de células recuperadas sea insuficiente para llevar a cabo alguna de las técnicas reproductivas. El objetivo de

este trabajo es comparar la recuperación espermática de muestras seminales de hombres fértiles e infértiles después de someterlas a un proceso de criopreservación.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional y transversal en el que durante dos semanas se criopreservaron las muestras seminales de 25 hombres con fertilidad probada, cuya pareja cursaba en ese momento con embarazo y 13 muestras seminales de pacientes infértiles. Se midieron: el volumen, la concentración, movilidad y morfología espermáticas después de la congelación. Las muestras de hombres fértiles se dividieron en dos grupos: 12 con parámetros seminales normales y 13 con parámetros seminales alterados.

Las muestras se colectaron por masturbación, con un tiempo de abstinencia de 3 a 5 días, directamente en un envase de plástico estéril de boca ancha, en áreas especiales de la clínica. La muestra obtenida se conservó a temperatura de 37°C durante 30-45 minutos hasta el momento de su análisis.

El análisis seminal se efectuó de acuerdo con los criterios del Manual de la OMS 2010, en donde se analizaron parámetros macroscópicos (licuefacción, viscosidad, aspecto, volumen, pH) y microscópicos (concentración, movilidad, viabilidad y morfología).

Cada muestra se mezcló con el crioprotector (TYF-glicerol) volumen a volumen y se dejó a temperatura ambiente durante 25 a 30 minutos; posteriormente, a una temperatura de -4°C durante 15 minutos, después a -30°C otros 15 minutos, en vapores de nitrógeno 15 minutos más y finalmente se almacenó en nitrógeno líquido a -196°C. Para la descongelación, las muestras se retiraron del tanque de nitrógeno líquido, se mantuvieron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se realizó nuevamente un análisis seminal.

Los resultados se compararon del análisis seminal antes y después de la congelación espermática, así como el porcentaje de células móviles recuperadas de los hombres fértiles e infértiles. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Puesto que el volumen se modifica cuando se agrega el crioprotector a la muestra seminal, se omitió la compara-

ción estadística de esta variable, aunque sí se dejó para el análisis la concentración espermática junto con las otras mediciones.

En los hombres fértiles la concentración fue de 107.88 millones/mL, la movilidad de 65.12% y morfología normal de 5.68%, respectivamente, antes de la criopreservación. En los hombres infértiles los valores respectivos fueron: 59.31 millones/mL, 53.38% y 3.31% (Cuadro 1).

Después de descongelar la muestra, la concentración, movilidad y morfología normal en los hombres fértiles fueron de 42.61 millones/mL, 42.08% y 3.72%, respectivamente. En los hombres infértiles fueron de 24.77 millones/mL, 7.08% y 2.31%, respectivamente (Cuadro 2).

En los hombres fértiles la concentración y la movilidad fueron estadísticamente diferentes antes y después de la congelación ($p < 0.05$), no así la morfología espermática ($p > 0.05$). En los hombres infértiles, la movilidad fue diferente ($p < 0.05$) antes y después de la congelación, sin diferencia en la concentración y la morfología espermáticas ($p > 0.05$).

El total de células móviles en los hombres fértiles fue de 123.37 ± 103.82 millones y 62.05 ± 54.67 millones antes y después de la congelación. Los valores en los hombres infértiles fueron 78.06 ± 64.57 millones y 11.76 ± 14.51 millones, respectivamente (Figura 1). Hubo una diferencia antes y después de la congelación en ambos grupos ($p < 0.05$).

En los hombres fértiles, el porcentaje de recuperación fue de 50.30%, en tanto que en los hombres infértiles fue de 15.07%, lo que significó una diferencia ($p < 0.05$, Figura 2).

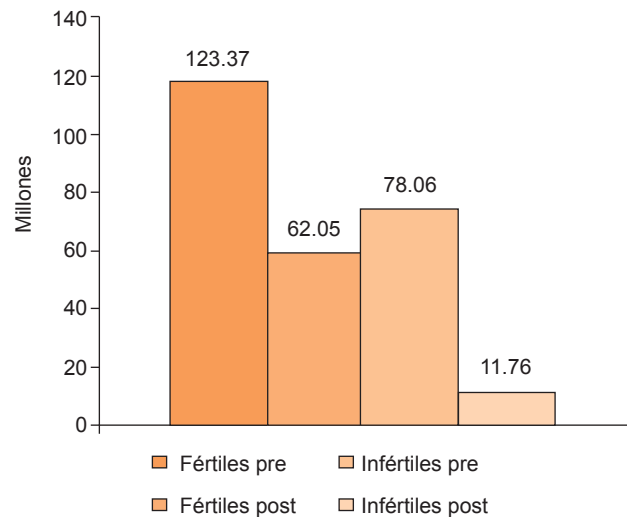


Figura 1. Total de células móviles en hombres fértiles e infértiles en las muestras seminales antes (pre) y después de la congelación (post). Antes y después de la congelación hubo diferencia estadística en ambos grupos. * $p > 0.05$

El grupo de hombres fértiles se dividió en dos. Un grupo se formó con quienes tenían parámetros normales de acuerdo con la OMS y otro grupo con los hombres cuyos valores seminales mostraron una alteración marcada en al menos uno de los parámetros analizados. La concentración, movilidad y morfología normal antes de la congelación fueron de 147.92 millones/mL, 69.33% y 8.67%, respectivamente, en los hombres con parámetros seminales normales. En los hombres con parámetros

Cuadro 1. Valores seminales antes de la congelación. Los valores muestran medias $\pm$ desviación estándar

Pre-criopreservación	Concentración (millones/mL)	Movilidad (%)	Morfología (%)
Fértiles (n=25)	107.88 $\pm$ 70.62	65.12 $\pm$ 19.46	5.68 $\pm$ 3.84
Infértiles (n=13)	59.31 $\pm$ 49.87	53.38 $\pm$ 19.43	3.31 $\pm$ 2.23

Cuadro 2. Valores seminales después de la congelación. Los valores muestran medias $\pm$ desviación estándar

Post-criopreservación	Concentración (millones/mL)	Movilidad (%)	Morfología (%)
Fértiles (n=25)	42.61 $\pm$ 33.02 *	42.08 $\pm$ 26.57 *	3.72 $\pm$ 3.40
Infértiles (n=13)	24.77 $\pm$ 16.43	7.08 $\pm$ 12.64 *	2.31 $\pm$ 0.76

* $p < 0.05$ respecto al valor antes de la congelación.

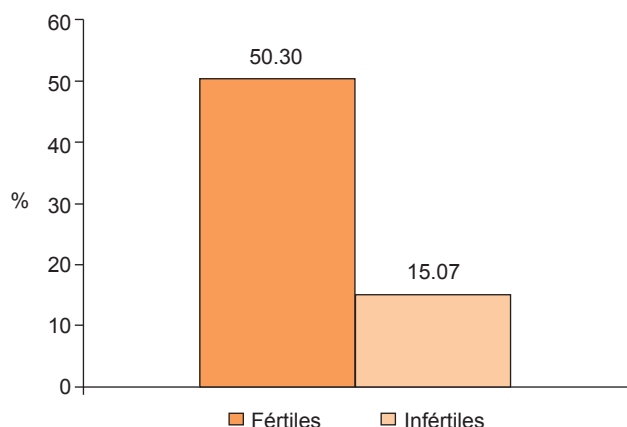


Figura 2. Porcentaje de recuperación del total de células móviles de hombres fértiles e infértiles en las muestras seminales después de haber sido descongeladas. * $P < 0.05$

seminales alterados, los valores respectivos fueron 70.92 millones/mL, 61.23% y 2.92%. (Cuadro 3)

Después de la descongelación de las muestras, la concentración, movilidad y morfología espermáticas normales fueron 48.93 millones/mL, 55.00% y 6.50%, respectivamente, en el grupo de hombres con parámetros seminales normales. En el grupo de hombres con parámetros seminales alterados los valores fueron, respectivamente, 36.77 millones/mL, 30.15% y 1.15%. (Cuadro 4).

En los hombres con parámetros seminales normales, la concentración mostró una diferencia antes y después de la congelación ($p < 0.05$), no así la movilidad ni la morfología ($p < 0.05$). En los hombres con parámetros seminales alterados hubo diferencia antes y después de la congelación en la concentración y en la movilidad ($p < 0.05$), pero no en la morfología ($p > 0.05$). La comparación entre los hombres con parámetros seminales alterados y los hombres infértiles no mostró diferencia en la concentración, movilidad ni morfología antes de la congelación, pero después de la congelación hubo diferencia en la movilidad y la morfología.

En los hombres con parámetros seminales normales el total de células móviles antes y después de la congelación fue de 172.69 ± 120.64 millones y 75.05 ± 49.20 millones, respectivamente. En los hombres con parámetros seminales alterados, los valores respectivos fueron 77.85 ± 54.56 millones y 46.65 ± 45.38 millones. En los hombres infértiles fueron 78.06 ± 64.57 millones y 11.76 ± 14.51 millones, respectivamente. En los tres grupos hubo una diferencia ($p < 0.05$) antes y después de la congelación (Figura 3). No hubo diferencia antes de la congelación en el total de células móviles de los hombres con parámetros seminales alterados y los hombres infértiles.

El porcentaje de recuperación espermática (porcentaje de células móviles recuperadas después de la congelación respecto al total de células móviles antes de la congelación)

Cuadro 3. Valores seminales antes de la congelación de muestras de hombres fértiles con parámetros seminales normales (FPN) y de hombres fértiles con parámetros seminales alterados (FPA). Los valores muestran medias $\pm$ desviación estándar

Pre-criopreservación	Concentración (millones/mL)	Movilidad (%)	Morfología (%)
Fértiles FPN (n=12)	147.92 ± 80.28	69.33 ± 13.70	8.67 ± 3.47
Fértiles FPA (n=13)	70.92 ± 28.23	61.23 ± 22.87	2.92 ± 1.21

Cuadro 4. Valores seminales después de la congelación de muestras de hombres fértiles con parámetros seminales normales (FPN) y de muestras de hombres fértiles con parámetros seminales alterados (FPA)

Post-criopreservación	Concentración (millones/mL)	Movilidad (%)	Morfología (%)
Fértiles FPN (n=12)	48.93 ± 43.93 *	55.00 ± 23.25	6.50 ± 2.69
Fértiles FPA (n=13)	36.77 ± 15.64 *‡	30.15 ± 23.71 *‡	1.15 ± 1.35

Los valores muestran medias $\pm$ desviación estándar

* $p < 0.05$ respecto al valor antes de la congelación. ‡ $p < 0.05$ respecto a los parámetros después de la congelación de muestras de hombres infértiles.

en los hombres con parámetros seminales normales, con parámetros seminales alterados e infértiles fue de 43.46%, 59.92% y 15.07%, respectivamente. No hubo diferencia entre parámetros seminales normales y con parámetros seminales alterados, pero sí la hubo entre los hombres infértiles y los otros dos grupos (Figura 4).

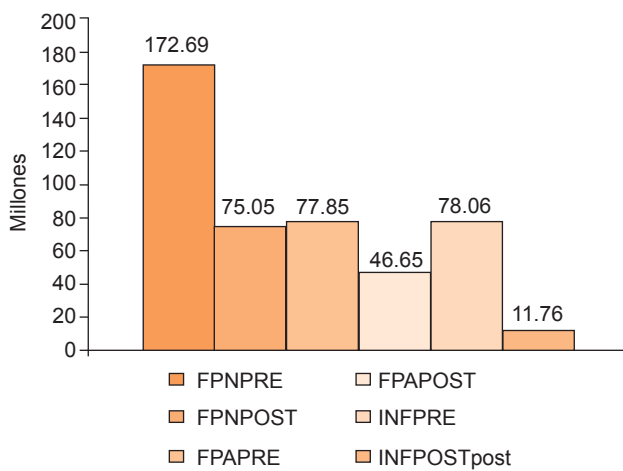


Figura 3. Total de células móviles antes (pre) y después de la congelación (post) en muestras seminales de hombres fértiles con parámetros normales (FPN), fértiles con parámetros alterados (FPA) y hombres infértiles (INF). Antes y después de la congelación hubo diferencia estadística (* $p < 0.05$)

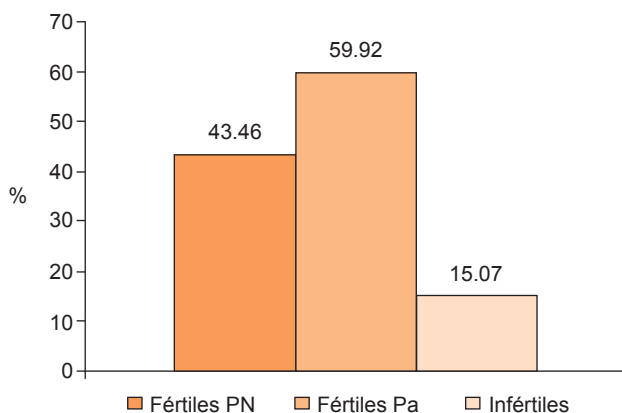


Figura 4. Porcentaje de recuperación del total de células móviles de muestras congeladas y descongeladas de hombres fértiles con parámetros normales (PN), fértiles con parámetros alterados (PA) y hombres infértiles. * $p < 0.05$

DISCUSIÓN

La criopreservación de espermatozoides amplía las alternativas en la reproducción humana y ofrece la posibilidad de fertilidad en situaciones que, tiempo atrás, hubiera sido imposible, permitiendo la conservación de gametos de hombres que ven amenazada su fertilidad en forma temporal o permanente cuando existe la perspectiva de ser sometidos a tratamientos médicos, quirúrgicos o situacionales que potencialmente pueden deteriorar la disponibilidad de gametos. También ha permitido la conservación de muestras de donantes que se utilizan en parejas cuya afectación masculina es grave e irreversible.

Sin embargo, el proceso de congelación y descongelación daña a los espermatozoides y puede alterarlos funcionalmente o incluso matarlos, por lo que a pesar de que la criopreservación ha sido un gran avance, la aplicación de este proceso tiene limitaciones que no han sido resueltas.

En este estudio se observó una reducción en la concentración espermática de los hombres fértiles e infértiles por efecto del proceso de congelación y descongelación, pero con diferencia estadística solamente en el grupo de los fértiles. Esto se explica por la desviación estándar (Cuadros 1 y 2) que refleja una amplia dispersión de valores en los hombres infértiles. De cualquier forma, los resultados hablan de una reducción en este parámetro por efecto del procedimiento.

La movilidad también se redujo en ambos grupos, de 65 a 42% en los fértiles, pero en forma más marcada en las muestras de los hombres infértiles, de 53 a 7%, lo que significa que hay algunas características en este grupo de pacientes que favorecen la pérdida de la movilidad por efecto del procedimiento. Otros grupos también han reportado disminución en la movilidad, de 29 a 12%,¹³ de 43.4 a 14.1%¹⁴ y de 39 a 16%.¹⁵ Aunque hay diferencias en los porcentajes de la pérdida de movilidad, es un hecho que la tendencia en todos los estudios es la misma. En nuestro estudio hubo mayor reducción de la movilidad en el grupo de pacientes infértiles.

Por lo que se refiere a la morfología no se observó un cambio significativo ni en el grupo de pacientes fértiles ni en el de los infértiles, lo que significa que el proceso afecta poco este parámetro. Otros autores han observado el mismo fenómeno,¹⁵ aunque en otros estudios se ha reportado una reducción en la cantidad de formas normales.¹³ Esto

puede explicarse porque hay variantes en la metodología del proceso, porque se trata de poblaciones de pacientes diferentes y porque la evaluación de este parámetro está estrechamente vinculada con el adiestramiento del examinador.

Uno de los parámetros importantes es el total de células móviles, porque establece la cantidad de espermatozoides disponibles y esto a su vez sirve para tomar una decisión acerca de cuál es la técnica reproductiva a seguir, dado que a menor cantidad de espermatozoides disponibles, se deberá optar por una técnica reproductiva más compleja. En este estudio se observó una reducción importante en ambos grupos (Figura 1), de 123.37 millones a 62.05 millones en los hombres fértiles y de 78.06 millones a 11.76 millones en los hombres infértiles. Lógicamente, esto se refleja en el porcentaje de recuperación, que fue mayor en los hombres fértiles que en los infértiles, lo que mostró una diferencia importante en la recuperación (Figura 2).

La comparación de los parámetros seminales en los grupos de hombres fértiles con parámetros normales y con parámetros alterados mostró diferencias en la concentración espermática antes y después de la congelación, lo mismo que en la cantidad de células móviles (total de células móviles, Cuadros 3 y 4, Figura 3). Sin embargo, la movilidad sólo afectó en forma significativa al grupo de con parámetros seminales alterados, lo que habla de diferencias entre esos grupos a pesar de que se trata, en ambos casos, de hombres fértiles.

También es de destacar que si bien antes de la congelación no se observaron diferencias en concentración, movilidad, morfología y total de células móviles entre los hombres con parámetros seminales alterados y los hombres infértiles (Cuadros 1 y 3, Figura 3), después del procedimiento hubo una reducción mucho mayor en la concentración, movilidad y total de células móviles de los hombres infértiles. (Cuadros 2, 4, Figura 3) Esto sugiere que debe haber algunas características en las células de los hombres infértiles que facilitan su pérdida durante el procedimiento. Las células espermáticas de los hombres fértiles, aún cuando se encuentren reducidos los valores seminales, deben tener características que les permiten mayor supervivencia al fenómeno de la congelación y la descongelación y esto no es posible determinarlo con el examen seminal convencional.

Por lo que se refiere a la recuperación de células espermáticas después del proceso de congelación, en el grupo

de parámetros seminales normales la recuperación fue de 43%, cercano aunque menor al del grupo de parámetros seminales alterados que fue de 59%. Sin embargo, en el grupo de infértiles la recuperación es marcadamente reducida, de 15% (Figura 4). Esto significa que en este último grupo, a pesar de que se parte de una cantidad reducida de espermatozoides, el porcentaje de recuperación es muy bajo, lo que se debe considerar al momento de decidir la cantidad de muestras seminales que deben criopreservarse. Por otro lado, se debe destacar que la recuperación más alta se presentó en el grupo de hombres con parámetros seminales alterados a pesar de que el total de células móviles antes de la congelación fue parecido al de los hombres infértiles. Esto reafirma la probable existencia de características espermáticas que permiten la supervivencia al proceso de congelación y descongelación y que no son valoradas en el análisis seminal.

También es importante recalcar el gran porcentaje de pérdida espermática debida a la criopreservación en los hombres con infertilidad, lo que debe ser tomado en cuenta al decidir el número de muestras seminales que deben mantenerse en congelación. De hecho, en pacientes con parámetros seminales sumamente alterados, sería conveniente someter una muestra al proceso de criopreservación por un tiempo corto para cuantificar la pérdida y confirmar la existencia de espermatozoides viables después del proceso, porque pudiera darse el caso de que al descongelar la muestra seminal, no hubiera espermatozoides disponibles, generando pérdidas económicas y emocionales en los pacientes si esto ocurre años después, al intentar la aplicación de alguna técnica reproductiva.

CONCLUSIONES

La criopreservación espermática es una técnica que ha permitido la conservación durante un tiempo indefinido de células hasta el momento en que van a ser utilizadas en los procedimientos de reproducción asistida. A pesar de que este procedimiento amplió las alternativas de tratamiento de la infertilidad, aún hay una pérdida importante debida al daño celular que ocasiona la congelación.

En este estudio se observó disminución de la movilidad y del total de células móviles tanto en las muestras de hombres fértiles como de los infértiles, pero la reducción fue mayor en estos últimos. Esto significa que hay mejor recuperación en las muestras de los hombres fértiles que en

las de los infértiles, quizá por características celulares que les permiten tolerar el cambio térmico del procedimiento.

En el grupo de hombres fértiles, pero con alteraciones seminales, y cuyo valor total de células móviles es comparable con el de los pacientes infértiles, la recuperación espermática fue mayor, aunque sin significación estadística, a la de los hombres fértiles con parámetros seminales normales, lo que sugiere la existencia de características celulares que les permiten mayor resistencia al proceso de criopreservación que la que tienen los hombres infértiles.

La recuperación de las muestras seminales congeladas es, aproximadamente, de 50% en los hombres fértiles, pero de sólo 15% en las de los hombres infértiles. Es conveniente hacer una prueba de criopreservación en las muestras seminales con parámetros alterados para saber si hay posibilidades de recuperación al descongelarlas. También es importante tomar en cuenta la pérdida espermática para decidir el número de muestras seminales a congelar considerando su posterior utilización en alguna de las técnicas reproductivas disponibles en la actualidad.

REFERENCIAS

1. Trottman M, Becker AJ, Stadler T. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol* 2007;52:355-367.
2. Tash J, Gilbert B, Goldstein M. Cryopreservation of sperm: indications, methods and results. *J Urol* 2003;170:1079-1084.
3. Bunge R, Keetel W, Sherman J. Clinical use of frozen semen: report of four cases. *Fertil Steril* 1954 Nov-Dec;5(6):520-529.
4. Perloff WH, Steinberger E, Sherman JK. Conception with human spermatozoa frozen by nitrogen vapor technic. *Fertility and Sterility* 1964;15:501.
5. Mazur P., Freezing of living cells: mechanisms and implications, *Am J Physiol.* 1984 Sep;247(3 Pt 1):C125-142.
6. Agca Y, Critser J. Cryopreservation of Spermatozoa in Assisted Reproduction. *Sem Reprod Med* 2002;20(1):15-23
7. Anger JT, Gilbert BR, Goldstein M. Cryopreservation of sperm: indications, methods and results. *J Urol.* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1079-1084.
8. Khorram, O., Patrizio, P., Wang, C, Swerdloff, R.: Reproductive technologies for male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2373.
9. Shufaro Y, Schenker JG. Cryopreservation of human genetic material. *Ann N Y Acad Sci* 2010 Sep;1205:220-224.
10. Keller LM, Schuster TG, Ohl DA., Smith GD. Ultra-rapid freezing of severe oligospermic samples using cryoloops. *Fertil Steril suppl* 2002;76:S129.
11. Lucena E, Obando H. Comparative analysis of different glycerol levels when used as cryoprotective agents on human spermatozoa. In: Paulson ID, ed. *Andrology: Male fertility and sterility*. New York, NY: Academic press; 1986:553-555.
12. Hammadeh ME, Greiner S, Rosenbaum P, Schmidt W. Comparison between human sperm preservation medium and TEST-yolk buffer on protecting chromatin and morphology integrity of human spermatozoa in fertile and subfertile men after freeze-thawing procedure. *J Androl.* 2001 Nov-Dec;22(6):1012-1018.
13. Ozkavukcu S, Erdemli E, Isik A, Oztuna D. Effects of cryopreservation on sperm parameters and ultrastructural morphology of human spermatozoa. *J Assist Reprod Genet* 2008;24:403-411.
14. Paras J, Freisinger L, Esterbauer B, Schmeller N, Szlauer R, Jungwirth A. Cryopreservation technique: comparison of Test yolk buffer versus SpermCryo and vapour versus computerised freezing. *Andrologia* 2008;40(1):18-22.
15. Punyatanasakchai P, Sophonsritsuk A, Weerakiet S, Wansumrit S, Chompurat D. Comparison of cryopreserved human sperm in vapor and liquid phases of liquid nitrogen: effect on motility parameters, morphology and sperm function. *Fertil Steril.* 2008(90)(5); 1978-1981.



Efecto de la aplicación de columnas de anexina en los resultados reproductivos de parejas infértiles*

Gerardo Barroso Villa,** Alinne Colín Valenzuela,** Mario Morales Velázquez,** Marcela Osuna Zazueta,** Gonzalo Robledo Trejo,** Rosaura Ávila Lombardo**

RESUMEN

Antecedentes: en técnicas de reproducción asistida la fertilización exitosa depende, principalmente, de la calidad de la membrana plasmática del espermatozoide. En pacientes que consultan por infertilidad se ha encontrado mayor número de anomalías en la membrana plasmática, como la translocación de fosfatidilserina, lo que evidencia eventos apoptóticos tempranos. Para que esta población “sana” pueda ser apta para fertilizar el gameto femenino se requieren técnicas que permitan seleccionar a los espermatozoides libres de daño apoptótico, como la “magnetic-activated cell sorting” (MACS).

Objetivo: comparar la selección espermática sólo mediante *swim up* o en combinación con la técnica de MACS-ANMB en pacientes infértiles cuya muestra seminal se utilizó para técnica de reproducción asistida de alta complejidad (inyección intracitoplasmática ICSI), con la tasa de fertilización y desarrollo embrionario.

Material y método: estudio piloto realizado con 11 parejas en quienes la muestra seminal se dividió en dos grupos: (grupo A: seleccionada mediante *swim up*), (grupo B seleccionada por *swim up* y MACS). Con la población seminal obtenida se realizó ICSI y para cada grupo se evaluó la tasa de fertilización, desarrollo embrionario y fragmentación.

Resultados: el porcentaje de fertilización fue de 83.8 vs 93.9% para los grupos A y B, respectivamente; por lo que se refiere al número de blastómeras, fue de 2.6 y 2.8 y en cuanto al porcentaje de fragmentación en el día tres posterior a la fertilización de 7.19 vs 7.88% para los grupos A y B, respectivamente, sin alcanzar significación estadística.

Conclusiones: en la actualidad está claro que la selección espermática mediante MACS disminuye la población espermática con daño apoptótico temprano; sin embargo, es necesario realizar un estudio clínico para determinar diferencias significativas en la tasa de fertilización, desarrollo embrionario, tasa de implantación y tasa de embarazo.

Palabras clave: columnas de anexina, resultados reproductivos, parejas infértiles.

ABSTRACT

Background: Successful fertilization in assisted reproductive technology depends mainly on the quality of sperm plasma membrane. In patients who consult for infertility has been found more abnormalities in the plasma membrane translocation of phosphatidylserine as, evidence of early apoptotic events. For this population, “healthy” may be apt to fertilize the female gamete requires techniques to select the free sperm apoptotic damage, such as the “magnetic-activated cell sorting” (MACS).

Objective: To compare sperm selection by swim-up only or in combination with MACS-technique in infertile patients ANMB whose semen sample was used for assisted reproduction technique of high complexity (intracytoplasmic sperm injection ICSI), with the rate of fertilization and embryonic development.

Material and methods: pilot study of 11 couples in whom the semen sample was divided into two groups: (group A: selected by swim-up), (group B selected by swim up and MACS). With the population obtained seminal ICSI was performed for each group was evaluated fertilization rate, embryo development and fragmentation.

Results: The fertilization rate was 83.8 vs 93.9% for groups A and B, respectively, for what concerns the number of blastomeres was 2.6 and 2.8 and in the percentage of fragmentation on day three after fertilization of 7.19 vs. 7.88% for groups A and B, respectively, without reaching statistical significance.

Conclusions: It is now clear that sperm selection by MACS decreases the sperm population with early apoptotic damage, however, it is necessary to conduct a clinical trial to determine significant differences in fertilization rate, embryo development, implantation rate and rate of pregnancy.

Key words: annexin columns, reproductive outcomes, infertile couples.

RÉSUMÉ

Antécédents : fécondation réussie dans les technologies de reproduction assistée dépend principalement de la qualité de la membrane plasmique des spermatozoïdes. Chez les patients qui consultent pour infertilité a été trouvé plusieurs anomalies dans la translocation de la membrane plasmique

phosphatidylsérine comme preuve de début des événements apoptotiques. Pour cette population, «sains» peuvent être aptes à féconder le gamète femelle exige des techniques pour sélectionner les dégâts du sperme gratuitement apoptotiques, tels que le «tri cellulaire magnétique activée» (MACS).

Objectif: Comparer la sélection de spermatozoïdes par *swim-up* seul ou en combinaison avec MACS-technique dans ANMB patients infertiles dont le sperme de l'échantillon a été utilisé pour la technique de reproduction assistée d'une grande complexité (injection de sperme intra-cytoplasmique ICSI), avec le taux de fécondation et développement embryonnaire.

Matériel et méthodes: étude pilote de 11 couples dans lesquels l'échantillon de sperme a été divisé en deux groupes: (groupe A: sélectionné par *swim-up*), (groupe B sélectionnés par nager et MACS). Avec la population obtenue ICSI séminale a été réalisée pour chacun des groupes a été évaluée taux de fécondation, le développement embryonnaire et la fragmentation.

Résultats: Le taux de fécondation était de 83,8 vs 93,9% pour les groupes A et B, respectivement, pour ce qui concerne le nombre de blastomères a été de 2,6 et 2,8 et le pourcentage de fragmentation sur trois jours après la fécondation de 7,19 vs 7,88% pour les groupes A et B, respectivement, sans atteindre une signification statistique.

Conclusions: Il est maintenant clair que la sélection de spermatozoïdes par MACS diminue la population de spermatozoïdes avec des dommages apoptotique précoce, cependant, il est nécessaire de mener un essai clinique pour déterminer des différences significatives dans le taux de fécondation, le développement embryonnaire, taux d'implantation et le taux de grossesse.

Mots-clés: colonnes annexine, les résultats de reproduction, les couples infertiles.

RESUMO

Antecedentes: a fertilização bem sucedida na tecnologia de reprodução assistida depende principalmente da qualidade da membrana plasmática de espermatozoides. Em pacientes que consultam para infertilidade foi encontrado anormalidades mais na translocação membrana plasmática de fosfatidilserina como, a evidência dos primeiros eventos apoptóticos. Para esta população, "saúdavel" pode ser aptos a fertilizar o gameta feminino requer técnicas para selecionar a danificar o esperma livre apoptóticos, como a "separação de células magnético ativado" (MACS).

Objetivo: comparar a seleção de espermatozoides por *swim-up* só ou em combinação com MACS técnica em pacientes inférteis ANMB cujo sêmen amostra foi utilizada para a técnica de reprodução assistida de alta complexidade (injeção intracitoplasmática de espermatozoides ICSI), com a taxa de fecundação e desenvolvimento embrionário.

Material e métodos: estudo piloto de 11 casais nos quais a amostra de sêmen foi dividido em dois grupos: (grupo A: selecionados por *swim-up*), (grupo B selecionados por *swim-up* e MACS). Com a população obtida ICSI seminal foi realizada para cada grupo foi avaliada a taxa de fertilização, desenvolvimento embrionário e fragmentação.

Resultados: A taxa de fertilização foi de 83,8 vs 93,9% para os grupos A e B, respectivamente, para o que diz respeito ao número de blastômeros foi de 2,6 e 2,8 e na percentagem de fragmentação no terceiro dia após a fertilização de 7,19 vs 7,88% para os grupos A e B, respectivamente, sem alcançar significância estatística.

Conclusões: É agora claro que a seleção de espermatozoides por MACS diminui a população de espermatozoides com danos apoptóticas cedo, no entanto, é necessário realizar um ensaio clínico para determinar diferenças significativas na taxa de fertilização, desenvolvimento embrionário, a taxa de implantação e taxa de gravidez.

Palavras-chave: colunas de anexina, desempenho reprodutivo, os casais inférteis.

* La FEMECOG otorgó a este trabajo el tercer lugar del Premio Dr. Alfonso Álvarez Bravo en la categoría de investigación básica del concurso celebrado durante el 62 Congreso Mexicano de Ginecología que tuvo lugar en el puerto de Veracruz el pasado octubre de 2011.

** Centro de Reproducción Arcos, NASCERE, México, DF.

Correspondencia: Dr. Alinne Colín Valenzuela, Centro de Reproducción Arcos, NASCERE, Tamarindos 90 Torre 1, piso 2, Bosques de las Lomas. Cuajimalpa 05120, México DF. Correo electrónico: alinnecolin@gmail.com
Recibido: julio 2011. Aceptado: noviembre 2011.

Este artículo debe citarse como: Barroso-Villa G, Colín-Valenzuela A, Morales-Velázquez M, Osuna-Zazueta M, Robledo-Trejo G, Ávila-Lombardo R. Efecto de la aplicación de columnas de anexina en los resultados reproductivos de parejas infértiles. Ginecol Obstet Mex 2012;80(1):16-21.

El gameto masculino tiene un papel importante en los procesos reproductivos, no sólo en la aportación de material genético sino también en el desarrollo embrionario temprano y tardío. El semen de individuos infértiles tiene múltiples defectos estructurales y funcionales, como: alteraciones nucleares, incluida la cromatina anormal, cromosomas con microdeleciones, aneuploidias y fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Por esto se le ha dado mayor atención a las nuevas técnicas para identificar la integridad del gameto masculino en las parejas que asisten por infertilidad en busca de reproducción asistida.¹

Las nuevas técnicas de reproducción son decisivas en el tratamiento de parejas que consultan por infertilidad; sin

embargo, las tasas de éxito de estos métodos siguen siendo subóptimas y uno de los factores relacionados con ello es la calidad del semen. El éxito de los nuevos métodos de micromanipulación, como la inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) utilizada como un complemento en la fertilización *in vitro* y en la terapia de transferencia de embriones, ha incrementado las posibilidades de procreación de la pareja infértil con problemas en la calidad seminal (por ejemplo, teratozoospermia, astenozoospermia y oligozoospermia). Se ha observado cierta limitación en la aplicación de esa técnica porque el ICSI no garantiza la inyección de un espermatozoide “sano”, a pesar de su aspecto morfológico, debido a que con esta tecnología reproductiva de alto impacto se han eliminado numerosas barreras naturales en la selección espermática, necesaria para la elección de células morfológica y funcionalmente superiores para la reproducción.

A pesar del éxito de las técnicas de micromanipulación espermática se ha observado que en poblaciones de sujetos con alteraciones moderadas y severas en la función espermática, se heredan trastornos relacionados con las microdeleciones del cromosoma Y, vinculadas con daño en la movilidad, y se han relacionado directamente con algún grado de infertilidad en la progenie, incluso hasta en 10% de los casos.

Los eventos relacionados con los mecanismos de muerte celular programada en espermatozoides de sujetos infértiles se han definido perfectamente, lo mismo que los procesos de disfunción embrionaria, alteraciones del aparato mitótico, arresto embrionario, defectos en la implantación, y los relacionados con la placentación que conducen al nacimiento de niños de bajo peso al nacimiento por disfunción placentaria, restricción del crecimiento intrauterino, hipertensión relacionada con el embarazo o preeclampsia vinculados con la deficiencia en la angiogénesis, además de incremento en la tasa de aborto por eventos tromboticos y prematuridad.²

La fertilización exitosa con técnicas de reproducción asistida depende, principalmente, de la calidad de la membrana plasmática del espermatozoide, que requiere integridad y funcionamiento normal para proveer al espermatozoide: movilidad, reacción acrosómica y potencial de fertilización. En pacientes infértiles se encuentra mayor número de anomalías en la membrana plasmática, como la translocación de fosfatidilserina de la capa interna a la capa externa de la membrana plasmática, lo que indica que

hubo eventos apoptóticos tempranos, en comparación con los sujetos con fertilidad probada.^{2,3,4}

El análisis de parámetros seminales convencionales (OMS, 2010) incluye: la evaluación de la concentración espermática, movilidad, morfología y viabilidad;⁵ sin embargo, no permite evaluar la apoptosis en espermatozoides maduros cuyo papel en las bajas tasas de fertilización e implantación en técnicas de reproducción asistida ha sido demostrado. Para mejorar los resultados en técnicas de reproducción asistida se ha recurrido a numerosas técnicas de preparación espermática; sin embargo, esas técnicas han fallado en la identificación de eventos moleculares, como la apoptosis.

Para evaluar la expresión de la apoptosis en el espermatozoide existen diferentes técnicas: las que detectan el proceso apoptótico en etapas tempranas y las que lo detectan en etapas tardías. Entre los métodos de detección temprana de apoptosis está la identificación de la fosfatidilserina mediante la adición de anexina V (AN-V), que es una proteína con afinidad por los fosfolípidos dependiente de calcio, con alta afinidad por la fosfatidilserina. La unión de la anexina V a las células apoptóticas puede detectarse mediante una tinción verde fluorescente con isotiocianato de fluoresceína (FITC) que puede detectarse mediante citometría de flujo y microscopia de fluorescencia. Otra forma de detectar el proceso de apoptosis en etapas tempranas es mediante la detección de proteasas específicas de cisteína-aspartato (caspasas).^{6,7,8}

Con el propósito de seleccionar mejores poblaciones espermáticas se han desarrollado nuevas alternativas diagnósticas, como la selección de células por microesferas magnéticas o MACS por sus siglas en inglés (“*Magnetic-activated cell sorting*”), que es una técnica de preparación espermática que utiliza microesferas superparamagnéticas conjugadas con anexina V para separar poblaciones espermáticas apoptóticas (AN-V positivas) de las no apoptóticas. Con base en esto puede utilizarse esta técnica para identificar poblaciones espermáticas de baja calidad funcional o reproductiva cuando los parámetros espermáticos aparentemente son normales.⁹

La utilización de esta nueva técnica de preparación espermática ha demostrado la separación de poblaciones espermáticas superiores en movilidad, viabilidad y morfología normal, además de mayor tolerancia a la criopreservación y descongelamiento, con mayor potencial de fertilización.¹⁰ La selección de células por

microesferas magnéticas en preparación espermática es una técnica sencilla y rápida que mejora los parámetros espermáticos clásicos y disminuye los marcadores apoptóticos. Por esta razón, este método puede complementar a otras técnicas de preparación espermática para obtener poblaciones espermáticas con capacidades reproductivas superiores e incrementar las tasas de éxito en técnicas de reproducción asistida. Por lo anterior vimos la necesidad de realizar un estudio para determinar cuál es el efecto en la tasa de fertilización y desarrollo embrionario con el uso de dos técnicas distintas de preparación espermática: la técnica convencional de *Swim-up* únicamente y *Swim-up* complementado con MACS, en parejas infértiles a quienes se realizan ciclos de ICSI.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio piloto realizado con 11 parejas en quienes la muestra seminal se dividió en dos grupos: A seleccionada mediante *swim up* y grupo B seleccionada por *swim up* y MACS. Con la muestra seminal obtenida se realizó ICSI y para cada grupo se evaluó: a) el porcentaje de fertilización, b) número de blastómeras y 3) porcentaje de fragmentación embrionaria.

Para la evaluación de los resultados se utilizó el programa SPSS 16; para la distribución de los datos se empleó la estadística paramétrica y las variables se compararon con la prueba de la T de Student.

Los pacientes recolectaron una muestra de semen en contenedores estériles después de 3 a 5 días de abstinencia sexual. La evaluación de los parámetros seminales fue de: concentración, movilidad y morfología. Después de la licuefacción (30-45 minutos) se colocaron 5 µL de cada muestra en una cámara de Makler (Sefi Medical Instruments, Haifa, Israel) y en un microscopio de luz se observaron la movilidad y concentración espermática. La morfología se evaluó de acuerdo con los criterios estrictos de Kruger. Cada muestra (10µL) se extendió en un portaobjetos y se dejó secar durante 20 minutos antes de prepararse con la tinción Diff-Quick (Baxter Dade Diagnostics, Dubingen, Switzerland). Se leyeron, en promedio, 100 espermatozoides por extendido en microscopia de luz, en un objetivo de inmersión 100 X.

Técnica swim up y MACS. Después de la licuefacción la muestra espermática se lavó con HTF-modificado

(HTF-M) (Irvine Scientific) y se agregó 10% de suero sintético sustituible (SSS) (Irvine Scientific) durante 10 minutos a 1,220 rpm y suspendida en 0.5 mL de HTF-M más suero sintético sustituible para aplicar la técnica de *swim-up*. La muestra que se obtuvo después del *swim-up* se dividió en dos fracciones. A una fracción se le realizó la selección magnética y los espermatozoides se incubaron con microesferas de anexina-V conjugada (Miltenyi Biotec, GmbH, Bergisch Gladbach, Germany) durante 20 minutos a temperatura ambiente; por cada 10 millones de espermatozoides se usaron 1000 µL de microesferas. La suspensión de los espermatozoides con microesferas se cargó en la columna de separación después de que ésta se lavó con *buffer*. La fracción retenida en la columna contenía los espermatozoides que habían iniciado un proceso de apoptosis. La fracción con membranas intactas se recolectó y resuspendió en medio de IVC-ONE (*in vitro care*) y posteriormente se utilizó en la ICSI.

Selección de óvulos para la ICSI: previo a la ICSI, los óvulos se denudaron con hialuronidasa (In Vitro Care) y se caracterizaron en sus diferentes estadios. Los óvulos en metafase II se inyectaron dos horas después de la denudación, mediante el auxilio de un microscopio invertido IX81 (Olympus Corporation Shibuya-ku, Tokyo, Japan).

Selección de óvulos para MAC'S y para Swim-upc: los óvulos en metafase II obtenidos de cada paciente se dividieron de tal manera que un porcentaje de éstos se inyectó con espermatozoides obtenidos por MAC'S y otro con espermatozoides obtenidos del *Swim-up*. Los óvulos inyectados se colocaron en medio IVC-ONE (*in vitro care*) y secuenciaron con medios IVC-TWO (*in vitro care*) y IVC-THREE (*in vitro care*) hasta el día cinco de desarrollo. Los óvulos fertilizados se evaluaron morfológicamente después de 16-18, a las 42, 72, 92 y 116 horas posteriores a la fertilización.

RESULTADOS

La edad promedio del factor femenino fue de 32.5 ± 3.3 años, todas con un factor endocrino ovárico leve y en control (por ejemplo, hipotiroidismo, hiperprolactinemia). La estimulación ovárica se realizó con menotropinas y el disparo con HGC recombinante en el día 12 del ciclo. En todas las pacientes se utilizó el protocolo fijo con antagonista de la GnRH y la captura ovular se realizó con un estradiol pico promedio de 2800 pg por mL.

Por lo que se refiere al factor masculino, la edad promedio fue de 36 ± 5.5 años de edad, todos con algún grado de oligo, terato o astenozoospermia. De los oocitos obtenidos, 92% se encontraban en MII. Se destinaron 64 oocitos para fertilización con la técnica habitual de *swim up* y 46 para la técnica de *swim up* más MACS. El porcentaje de fertilización fue de 83.8 vs 93.9% para los grupos A y B, respectivamente (Figura 1), sin alcanzar significación estadística.

También se evaluó el número de blastómeras en el día dos de los óvulos fertilizados y se observaron 2.6 vs 2.8 para *swim up* y *swim up* más MACS, respectivamente.

Se evaluó el porcentaje de fragmentación en el día 3 de desarrollo posterior a la fertilización, con los hallazgos de, en promedio, 7.19 vs 7.88% para *swim up* y *swim up* más MACS, respectivamente, sin considerarse estadísticamente significativo.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En la actualidad es indiscutible el papel del espermatozoide en la fertilización y está claramente establecida la susceptibilidad de esta célula a procesos apoptóticos que pueden identificarse mediante técnicas establecidas y ampliamente validadas; sin embargo, ninguna de ellas permite la selección de una población espermática que pueda utilizarse clínicamente.¹²

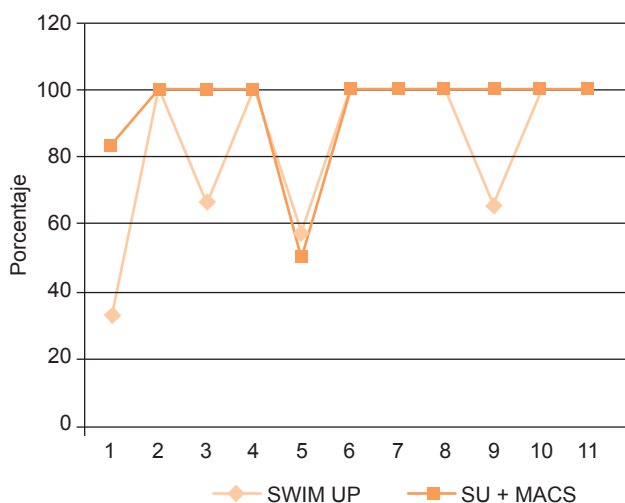


Figura 1. Porcentaje de fertilización.

En los últimos años y derivado de su utilización en otras áreas de la Medicina, se desarrolló el método de MACS para poder seleccionar población espermática susceptible de ser utilizada clínicamente.⁶ En la bibliografía se encuentran diversos trabajos que demuestran que con esta técnica mejora la evaluación de los parámetros seminales convencionales.^{4,5} En este trabajo se aplicó exitosamente esa técnica, de modo que los espermatozoides obtenidos se utilizaron para la ICSI, con una fertilización exitosa y en porcentaje mayor en relación con la aplicación sólo de *swim up*; sin embargo, es necesario ampliar la muestra para poder demostrar una diferencia estadísticamente significativa respecto a otras variables a evaluar (por ejemplo, desarrollo embrionario, embarazo, etc...). Se requiere un método estricto porque son múltiples los factores (edad de la pareja, calidad ovocitaria, tabaquismo, etc...) que pueden afectar el resultado reproductivo de las parejas que reciben técnicas de reproducción asistida.

Con los resultados evaluados puede concluirse que la técnica de MACS-ANMB es una alternativa útil para la selección espermática, que logra mayor porcentaje de fertilización en parejas que reciben técnicas avanzadas en reproducción y que serán objeto de ICSI; sin embargo, es necesario seguir evaluando los resultados de ésta en cuanto a desarrollo embrionario y en el logro de mejor resultado con respecto a la implantación embrionaria y tasa de embarazo clínico.

REFERENCIAS

1. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF. Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988;49:112-117.
2. Barroso G, Valdespin C, Vega E, Kershenovich R, et al. Developmental sperm contributions: fertilization and beyond. *Fertil Steril* 2009;92(3):835-848.
3. Said TM, Grunewald S, Paasch U, Glander HJ, et al. Advantage of combining magnetic cell separation with sperm preparation techniques. *Reprod Biomed Online* 2005;10(6):740-746.
4. Said TM, Agarwal A, Grunewald S, Rasch M, et al. Evaluation of sperm recovery following annexin V magnetic-activated cell sorting separation. *Reprod Biomed Online* 2006;13(3):336-339.
5. Grunewald S, Paasch U, Said TM, Rasch M, et al. Magnetic-activated cell sorting before cryopreservation preserves mitochondrial integrity in human spermatozoa. *Cell Tissue Bank* 2006;7(2):99-104.
6. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Switzerland, 2010.

7. Paasch U, Grunewald S, Fitzl G, Glander HJ. Deterioration of plasma membrane is associated with activated caspases in human spermatozoa. *J Androl* 2003;24(2):246-252.
8. Grunewald S, Reinhardt M, Blumenauer V, Said TM, et al. Increased sperm chromatin decondensation in selected nonapoptotic spermatozoa of patients with male infertility. *Fertil Steril* 2009;92(2):572-577.
9. Said T, Agarwal A, Grunewald S, Rasch M, et al. Selection of nonapoptotic spermatozoa as a new tool for enhancing assisted reproduction outcomes: an in vitro model. *Biol Reprod* 2006;74(3):530-535.
10. Said TM, Agarwal A, Zborowski M, Grunewald S, et al. Utility of magnetic cell separation as a molecular sperm preparation technique. *J Androl* 2008;29(2):134-142.
11. Said TM, Grunewald S, Paasch U, Rasch M, et al. Effects of magnetic-activated cell sorting on sperm motility and cryosurvival rates. *Fertil Steril* 2005;83(5):1442-1446.
12. Colin A, Gomez-López N, Durán H, Barroso G, Oehninger S. The effect of age on the expression of apoptosis biomarkers in human spermatozoa. *Fertil Steril* 2011;94:2609-2614.

Asociación del cáncer de mama con los polimorfismos T-66G y G-156GG del gen SPP1 y las concentraciones séricas de osteopontina*

Antonio Sifuentes Álvarez,^{*,***} Jorge Talamás Márquez,^{**,***} Francianella Reyes Vargas,^{**} Miguel Reyes Romero^{***}

RESUMEN

Antecedentes: recientemente se asoció a la osteopontina con el cáncer de mama; sin embargo, no se ha estudiado el riesgo que confieren las variantes polimórficas de su gen codificante SPP1.

Objetivo: determinar la asociación entre cáncer de mama, los polimorfismos T-66G y G-156GG del gen SPP1, los haplotipos conformados por ellos, y las concentraciones séricas de osteopontina en mujeres del Norte de México.

Método: estudio de casos y controles efectuado con 150 casos y 225 controles de pacientes atendidas en el Centro Estatal de Oncología de Durango. Todas las participantes otorgaron su consentimiento informado. La determinación de los polimorfismos se realizó por fundido de ADN de alta resolución y la de osteopontina por ELISA. El análisis estadístico se realizó con el programa Episheet y Haploview.

Resultados: para el polimorfismo G-156GG, el modelo por alelos mostró razón de momios (RM) de 2.25, y el modelo dominante RM de 2.74. El valor de desequilibrio de ligamiento estandarizado de 0.15. Los haplotipos -66T/-158GG y -66G/-158 GG mostraron RM de 1.84 y 4.70, respectivamente. La concentración de osteopontina fue mayor en los casos ($p < 0.001$). No se encontró asociación de alelos y genotipos con la concentración de osteopontina.

Conclusiones: los resultados sugieren que el alelo -156GG de SPSS1 aumenta el riesgo de cáncer. La osteopontina se encuentra elevada en pacientes con cáncer de mama, pero sin asociación con los alelos o genotipos estudiados. Este es el primer estudio realizado en población mexicana de polimorfismos de la región promotora de SPP1 que contribuye a caracterizar la estructura genética de nuestra población.

Palabras clave: cáncer de mama, gen SPP1, osteopontina, polimorfismo genético.

ABSTRACT

Background: Recently osteopontin was associated with breast cancer, but has not studied the risk conferred by polymorphic variants of the gene encoding SPP1.

Objective: To determine the association between breast cancer, polymorphisms T-66G and G-156GG SPP1 gene, haplotypes formed by them, and serum osteopontin in women in northern Mexico.

Method: A case-control study with 150 cases and 225 controls of patients treated at the Cancer Center of Durango State. All participants gave their informed consent. The determination of the polymorphisms was performed by DNA fused high resolution and osteopontin by ELISA. Statistical analysis was performed using Haploview and Episheet.

Results: for G-156GG polymorphism, the model showed allele odds ratio (OR) of 2.25, and the dominant model of 2.74 RM. The value of standardized linkage disequilibrium of 0.15. The GG haplotype -66G/-158 -66T/-158GG and MRI showed 1.84 and 4.70, respectively. The concentration of osteopontin was higher in cases ($p < 0.001$). No association of alleles and genotypes with concentration of osteopontin.

Conclusions: These results suggest that allele-156GG SPSS1 increases the risk of cancer. Osteopontin is elevated in patients with breast cancer, but no association with the alleles or genotypes studied. This is the first study in Mexican population of polymorphisms in the promoter region of SPP1 contributes to characterize the genetic structure of our population.

Key words: breast cancer, gene SPP1, osteopontin, genetic polymorphism.

RÉSUMÉ

Antécédents: Récemment ostéopontine a été associée à un cancer du sein, mais elle n'a pas étudié le risque conféré par des variantes polymorphes du gène codant SPP1.

Objectif: déterminer l'association entre le cancer du sein, les polymorphismes de T-66G et G-156GG SPP1 gène, haplotypes formé par eux, et l'ostéopontine sérique chez les femmes dans le nord du Mexique.

Méthode: Une étude cas-témoins avec 150 cas et 225 contrôles de patients traités au Centre du cancer de l'Etat de Durango. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé. La détermination des polymorphismes a été réalisée par l'ADN fusionné à haute résolution et l'ostéopontine par ELISA. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide Episheet et HaploView.

Résultats: pour G-156GG polymorphisme, le modèle a montré allèle odds ratio (OR) de 2,25, et le modèle dominant de 2,74 RM. La valeur du déséquilibre de liaison standardisée de 0,15. L'haplotype GG-66G/-158-66T/-158GG et IRM a montré 1,84 et 4,70, respectivement. La concentration de l'ostéopontine a été plus élevée dans les cas ($p < 0,001$). Aucune association d'allèles et de génotypes avec une concentration d'ostéopontine.

Conclusions: Ces résultats suggèrent que les allèles 156GG SPSS1 augmentent le risque de cancer. L'ostéopontine est élevée chez les patients atteints de cancer du sein, mais aucune association avec les allèles ou des génotypes étudiés. Cette étude est la première dans la population mexicaine de polymorphismes dans la région promotrice de SPP1 contribue à caractériser la structure génétique de notre population.

Mots-clés: cancer du sein, le gène SPP1, l'ostéopontine, le polymorphisme génétique.

RESUMO

Antecedentes: Recentemente osteopontina foi associado com câncer de mama, mas ainda não estudou o risco conferido por variantes polimórficas do gene que codifica SPP1.

Objetivo: determinar a associação entre o câncer de mama, polimorfismos T-66G e G-156GG gene SPP1, haplótipos formados por eles, e osteopontina soro em mulheres no norte do México.

Método: Um estudo de caso-controle com 150 casos e 225 controles de pacientes atendidos no Centro de Câncer do Estado de Durango. Todos os participantes deram seu consentimento informado. A determinação dos polimorfismos foi realizada por DNA fundido de alta resolução e osteopontina por ELISA. Análise estatística foi realizada utilizando Episheet e Haploview.

Resultados: para G-156GG polimorfismo, o modelo mostrou relação alelo odds (OR) de 2,25, eo modelo dominante de 2,74 RM. O valor do desequilíbrio de ligação padronizada de 0,15. O haplótipo GG-66G/-158-66T/-158GG e ressonância magnética mostrou 1,84 e 4,70, respectivamente. A concentração de osteopontina foi maior nos casos ($p < 0,001$). Nenhuma associação de alelos e genótipos com concentração de osteopontina.

Conclusões: Estes resultados sugerem que o alelo-156GG SPSS1 aumenta o risco de câncer. Osteopontina é elevada em pacientes com câncer de mama, mas nenhuma associação com os alelos ou genótipos estudados. Este é o primeiro estudo na população mexicana de polimorfismos na região promotora do SPP1 contribui para caracterizar a estrutura genética da nossa população.

Palavras-chave: câncer de mama, o gene SPP1, osteopontina, polimorfismo genético.

Las neoplasias malignas de la mama son la primera causa de muerte por cáncer en mujeres que viven en países industrializados. En México, a partir del año 2006, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de mortalidad por cáncer en mujeres y es, a la vez, la segunda causa de muerte en la población femenina de 30 a 54 años de edad. La incidencia del cáncer de mama es de 38.4 por 100,000 mujeres y la mortalidad estandarizada se ha duplicado en los últimos 20 años. Uno de los principales

problemas de este tipo de neoplasia maligna es la detección tardía, pues entre 70 y 80% de las pacientes acude a solicitar atención en etapas avanzadas de la enfermedad. Así, debido a la estructura de la pirámide poblacional, el cáncer de mama representa un desafío en materia de salud pública en el mundo y en nuestro país, donde se espera un incremento sustancial debido a que cada año muchas mujeres llegan a la edad de riesgo. Por esto es imprescindible conocer más acerca de los mecanismos moleculares responsables que permitan conocer mejor las alternativas de prevención, detección y tratamiento más oportunos. La comprensión actual de la biología del cáncer de mama no es aún suficiente para mejorar la prevención y tratamiento de esta enfermedad.¹

Se estima que en el año 2020 habrá alrededor de 29 millones de mujeres en edad de riesgo; por ello es imprescindible acelerar más la investigación acerca de la etiopatogenia de este padecimiento, sobre todo de los factores genéticos de riesgo y los mecanismos moleculares subyacentes, con la finalidad de ofrecer mejor atención preventiva, detección oportuna y expectativas más halagüeñas de tratamiento.

La osteopontina es una glucoproteína fosforilada de, aproximadamente, 300 residuos de aminoácido, con alto grado de homología entre especies. Está codificada por el gen SPP1, que se localiza en el cromosoma 4, del que existen tres isoformas (a, b y c) generadas por empalme

La FEMECOG otorgó a este trabajo el primer lugar del Premio Luis Castelazo Ayala en la categoría de investigación clínica del concurso celebrado durante el 62 Congreso Mexicano de Ginecología que tuvo lugar en el puerto de Veracruz el pasado octubre de 2011.

* Hospital General de la Secretaría de Salud de Durango.

** Centro Estatal de Cancerología, Secretaría de Salud de Durango.

*** Facultad de Medicina y Nutrición de la UJED.

Correspondencia: Dr. Antonio Sifuentes Álvarez. Constitución 230 Norte, Zona Centro, Durango 34000 Durango, México. Correo electrónico: sifual55@hotmail.com
Recibido: octubre 2011. Aceptado: noviembre 2011.

Este artículo debe citarse como: Sifuentes-Álvarez A, Talamás-Márquez J, Reyes-Vargas F, Reyes-Romero M. Asociación del cáncer de mama con los polimorfismos T-66G/G Y G-156GG del gen SPPI y las concentraciones séricas de osteopontina. Ginecol Obstet Mex 2012;80(1):22-29.

www.nietoeditores.com.mx

alternos; sin embargo, hasta ahora, su significado funcional se desconoce. La molécula sufre modificaciones postraduccionales (glucosilación y fosforilación).²

La osteopontina es una proteína multifuncional expresada en gran variedad de tejidos (hueso, cerebro, riñón, pulmón e hígado) y en varios tipos celulares (células T, dendríticas, naturales asesinas, endoteliales, de músculo liso, epiteliales y macrófagos). En la inflamación y función inmunitaria de tejidos mineralizados y vasculares se han atribuido varios papeles fisiológicos a la osteopontina. También se ha encontrado asociación en padecimientos como el lupus eritematoso sistémico³ y enfermedad de Parkinson.⁴

La osteopontina interactúa con una gran variedad de receptores de superficie celular, incluidas las integrinas. La unión de la osteopontina a este tipo de receptores estimula la adhesión, migración y señalización. Se ha encontrado expresión de osteopontina en varios tipos de cáncer, incluido el de mama, donde sus concentraciones están elevadas en el plasma de pacientes con cáncer metastásico.

De acuerdo con investigaciones recientes, la osteopontina es una de las moléculas que con más frecuencia se asocia con metástasis de tumores humanos;^{5,6} sus concentraciones se han encontrado elevadas en el plasma de pacientes con cáncer metastásico. En la actualidad se acepta que la osteopontina expresada por las células tumorales afecta su habilidad para crecer, invadir y dar metástasis; de ahí que la osteopontina puede ser un punto de intervención en cáncer. La evidencia actual demuestra que la osteopontina está elevada en pacientes con diversos tipos de tumores, incluido el cáncer de mama. En diversas series, la evidencia señala la correlación de las concentraciones de esta proteína con la evolución del cáncer.^{6,7}

Hace poco se publicaron los resultados de estudios de metanálisis de osteopontina en cáncer en donde en varios tipos de éste se describe la asociación significativa con la supervivencia, la etapa, el grado y progreso de los tumores; por ello se sugiere su uso como biomarcador de evolución del tumor.^{6,7}

De acuerdo con estas evidencias, la osteopontina parece representar, e incluso ya se reconoce, como un biomarcador para diagnóstico temprano y de riesgo de metástasis en cáncer de mama.

Se han descrito variaciones en el gen SPP1 asociadas con algunos padecimientos, como: lupus eritematoso y

esclerosis múltiple. Hace poco, en el sitio promotor de este gen, se describieron polimorfismos que afectan su actividad transcripcional, particularmente dos: T-66G (rs28357094) y G-156GG (rs11439060) en esta región promotora de SPP1, que parecen afectar la unión de factores de transcripción como SP1 (*specific protein 1*).⁸ La combinación de estos polimorfismos en distintos haplotipos pudiera explicar la expresión diferencial de la osteopontina encontrada en algunos padecimientos. Igualmente, el estudio de estos polimorfismos pudiera ser de gran utilidad para dilucidar la modificación del riesgo de cáncer de mama atribuible a distintas concentraciones de osteopontina. A la fecha no existen en la bibliografía estudios de los polimorfismos en la región promotora del gen SPP1 y su asociación con cáncer de mama; sin embargo, su producto de expresión, la osteopontina, se reconoce como importante en el desarrollo de neoplasias y mecanismos de invasión tumoral y metástasis.

El objetivo de esta investigación es determinar si existe asociación entre cáncer de mama, los polimorfismos T-66G y G-156GG del gen SPP1, los haplotipos conformados por ellos, y las concentraciones séricas de osteopontina en mujeres del Norte de México

MÉTODO

Estudio de casos y controles efectuado con pacientes-casos incidentes de patología mamaria maligna atendidos en el Centro Estatal de Cancerología de la Secretaría de Salud de Durango. Los controles fueron mujeres sin patología mamaria pareadas grupalmente por edad. Se integró una muestra de estudio de 150 casos y 225 controles, calculada con el programa Quanto, que consideró un riesgo poblacional de 0.05, una frecuencia promedio de los alelos mutados de 0.08, un modelo genético aditivo, una potencia de 0.8, un nivel de significancia de 0.05, para detectar una diferencia en el riesgo entre 1.8 y 2. La población de estudio fueron las mujeres que acudieron al Centro Estatal de Cancerología de Durango entre agosto de 2007 y diciembre de 2010. El grupo de casos se integró con mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama; los controles fueron mujeres sin diagnóstico de cáncer de mama que acudieron por otros motivos al Centro Estatal de Cancerología de Durango. Se solicitó el consentimiento informado de las participantes, guardando la

confidencialidad y el anonimato de las mismas. El proyecto fue autorizado por el Comité de Ética e Investigación del Centro Estatal de Cancerología de Durango.

Determinación de los polimorfismos T-66G y G-156GG del gen SPP1

La genotipificación se realizó a partir de una muestra de sangre venosa o capilar, sometida a lisis alcalina con NaOH, seguida de amplificación por reacción en cadena de polimerasa (PCR) y análisis de fundido por HRM (*high resolution melting*) de los productos. Se utilizó el reactivo GoTaq Master Mix (Promega, Inc., Madison, WI) en una mezcla de reacción de 15 microlitros con la siguiente composición: GoTaq Master Mix, 7.5 microlitros; agua, 5.7 microlitros; iniciador sentido, 0.3 microlitros; iniciador antisentido, 0.3 microlitros; lisado alcalino sanguíneo, 1.2 microlitros.

El programa de amplificación fue: 50 ciclos de desnaturalización a 95°C por 45 segundos, alineamiento a 55°C (G-156GG) o 62°C (T-66G) por 45 segundos, extensión a 72 °C durante 45 segundos. Enseguida se realizó otra amplificación con PCR en tiempo real, con un termociclador con canal para HRM. Se utilizó el reactivo Type It HRM (Qiagen, Inc.). La mezcla de reacción de 15 microlitros de volumen fue: Type It HRM, 7.5 microlitros; agua, 5.9 microlitros; iniciador sentido, 0.3 microlitros; iniciador antisentido, 0.3 microlitros; producto de la primera PCR, 1 microlitro, seguido de un programa de amplificado semejante al anterior pero sólo 20 ciclos y tiempos de 15 segundos de desnaturalización, alineamiento y extensión. Por último, se realizó el análisis de curvas de fundido de ADN en límites de temperatura de 55 a 90°C. Los iniciadores utilizados fueron: T-66G, F'CTGGGCAGTG-GCAGAAAAC y R'ACAACCAAGCCCTCCCAGA; G-156GG, F'CCCATCCC-GTAAATGAAAAA y 5R,ACTTCCCCCTCTGGTTTTGT.

Determinación de osteopontina circulante

Se realizó por inmunoensayo enzimático con equipos del fabricante *Research & Diagnostics Systems, Inc.* (Minneapolis, MN). Para este efecto se colectó plasma de las participantes y se conservó en congelación a -40°C hasta el momento de las determinaciones. Se utilizó un lector de placas marca Bio-Rad, modelo iMark, y el programa Microplate Manager 6 Software. Para la elaboración de la curva estándar y lectura de las muestras se utilizó una

curva de cuatro parámetros, que generó una curva con coeficiente de determinación (r^2) de 0.98.

Análisis estadístico

Para calcular el riesgo con distintos modelos genéticos se determinó la razón de momios con intervalo de confianza del 95% y la desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg con el programa en línea del Instituto de Genética Humana de la Universidad Tecnológica de Munich (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/ihg/snps.html>). Se consideró significativa una $p < 0.05$. Otro programa utilizado para análisis estadístico fue el Sigma Plot v.11 (Systat Software Inc., San José, CA). El análisis de haplotipos se realizó con el programa Haploview v.4.2 (Barret et al, 2005), basado en estimaciones de frecuencias de máxima probabilidad.

RESULTADOS

Edad de las participantes y tipos histológicos de cáncer

La mediana de edad en el grupo de casos fue 54 años, con límites de 31 y 85 años y rango intercuartil de 45 a 63 años. La mediana de edad en el grupo control fue 53 años, con límites de 29 y 83 años y rango intercuartil de 45 a 61 años.

De acuerdo con el estudio histopatológico, 32 (21.33%) casos fueron carcinoma ductal *in situ*, 87 (58.00%) carcinoma ductal infiltrante, 5 (3.33%) carcinoma lobulillar *in situ*, 23 (15.33%) carcinoma lobulillar infiltrante, y 3 (2%) correspondientes a otros tipos.

Análisis genético

Polimorfismo T-66G de SPP1

Análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg

En el grupo de casos y en el de controles se observó equilibrio de Hardy-Weinberg. En el grupo de casos y de controles no se encontraron muestras homocigotas para el genotipo mutado GG.

Análisis de asociación en distintos modelos genéticos

El análisis de modelos genéticos mostró restricción a dos modelos (por alelos y heterocigoto) en virtud de la ausencia de homocigotos GG en la muestra. En el modelo genético por alelos (frecuencia del alelo silvestre (T) con la del alelo mutado (G) entre casos y controles) se encontró una razón de momios de 1.56, sin significación estadística. En el modelo heterocigoto se comparó la frecuencia del

genotipo homocigoto silvestre (TT) con la del genotipo heterocigoto (TG) entre casos y controles; la razón de momios fue de 1.63, sin significado estadístico.

Polimorfismo G-156GG de SPP1

Análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg

En el grupo de casos y en el de controles se observó equilibrio de Hardy-Weinberg,

Análisis de asociación en distintos modelos genéticos.

Modelo genético por alelos

En el modelo genético por alelos (G vs GG) se encontró una razón de momios de 2.25, estadísticamente significativa (Cuadro 1).

Cuadro 1. Modelo genético por alelos del polimorfismo G-156GG de SPP1

	Casos n (%)	Controles n (%)	Razón de momios (I.C. 95%)	p
G	233(77.66)	399(88.66)	1	
GG	67(22.34)	51 (11.34)	2.25(1.51-3.35)	0.0001

Modelo genético dominante

En el modelo genético dominante (GG) vs G GG + GG GG entre casos y controles se encontró una razón de momios de 2.74, estadísticamente significativa (Cuadro 2).

Cuadro 2. Modelo genético dominante del polimorfismo G-156GG de SPP1

	Casos n (%)	Controles n (%)	Razón de momios (I.C. 95%)	p
G	87(58.00)	178(79.11)	1	
G GG- + GG GG	63 (42.00)	47 (20.89)	2.74 (1.73-4.32)	0.00001

En el modelo recesivo (GG + G GG vs GG GG entre casos y controles) se encontró una razón de momios de 1.51, sin significación estadística.

Modelo genético codominante

En el modelo codominante (G vs G GG vs GG GG entre casos y controles) se encontró una razón de momios de 2.8 para el genotipo heterocigoto, con significación estadística, y de 1.32 para el homocigoto mutado no significativo estadísticamente (Cuadro 3).

Cuadro 3. Modelo genético codominante del polimorfismo G-156GG de SPP1

	Casos n (%)	Controles n (%)	Razón de momios (I.C. 95%)	P
GG	87 (58.00)	178(79.11)	1	
GGG	59 (39.33)	43(19.11)	2.8(1.75-4.48)	0.00001
GGGG	4 (2.66)	4(1.77)	2.04 (0.49-8.37)	0.31

ANÁLISIS DE HAPLOTIPOS

El análisis haplotípico de los polimorfismos en estudio reveló escaso desequilibrio de ligamiento, con valores de desequilibrio estandarizado de 0.151, logaritmo de desequilibrio de O (LOD) de 0.77 y un valor de r^2 igual a 0.01.

Frecuencias haplotípicas y riesgo

En el análisis de los haplotipos configurados por los polimorfismos se observó el mismo efecto de aumento en el riesgo conferido por el alelo GG del polimorfismo -156 cuando se estudió este polimorfismo aisladamente. La existencia de este alelo -156GG aumenta la razón de momios en los dos haplotipos que lo contienen, mientras que su ausencia disminuye el riesgo en presencia del alelo -66T y no lo modifica ante el alelo -66G. Así, el haplotipo silvestre -66T / -158G es el de menor riesgo y el más frecuente en nuestra población.

Osteopontina circulante y su asociación con cáncer de mama

Para conocer si entre casos y controles existen diferencias globales de concentraciones circulantes de osteopontina se determinaron los valores por un método inmunoenzimático. Se encontraron valores más altos en el grupo de casos, con diferencia estadísticamente significativa. (Cuadro 4)

Asociación del cáncer de mama con las concentraciones circulantes de osteopontina

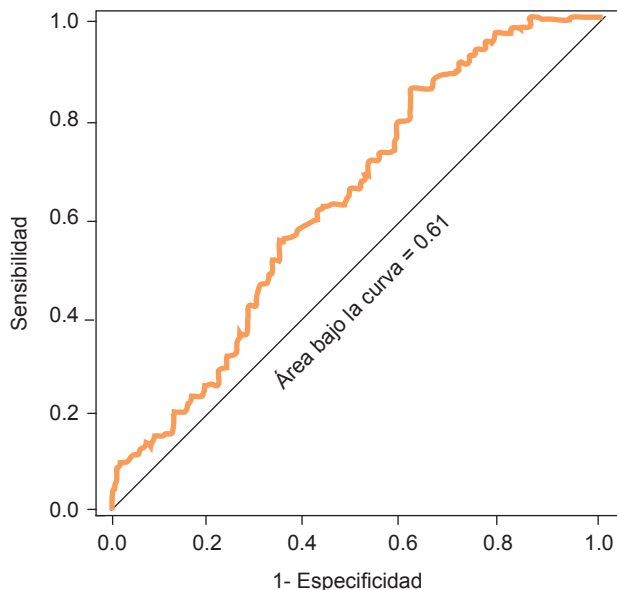
Para estimar el valor de la osteopontina como biomarcador de cáncer de mama, se realizó un análisis de regresión logística, y se encontró un coeficiente de 0.0168, lo que resulta en una razón de momios de 1.017 (I.C. 95% 1.006-1.028).

Cuadro 4. Concentraciones de osteopontina circulante en casos y controles

	Casos n=150	Controles n=225	
Mediana (ng/mL)	14.5	10.79	
Rango intercuartil (ng/mL)	9.35-23.63	6.47-18.5	p<0.001*

Curva de características operativas del receptor (curva ROC)

Para analizar la sensibilidad y especificidad de la osteopontina como biomarcador se analizó la curva ROC generada por los datos en casos y controles. El resultado indica que, como biomarcador único, la osteopontina ofrece baja sensibilidad y especificidad con un área bajo la curva de sólo 0.61 (Figura 1).

**Figura 1.** Sensibilidad y especificidad de la osteopontina como biomarcador. Curva ROC**Polimorfismos T-66G y G-156GG de SPP1 y su asociación con las concentraciones circulantes de osteopontina**

Se analizó la asociación de genotipos de los polimorfismos en estudio con las concentraciones circulantes de osteopontina, sin encontrar algún tipo de asociación en el análisis global que incluyó a los casos y controles (Cuadro 5).

Cuadro 5. Genotipos de los polimorfismos T-66G y G-156GG de SPP1 y su asociación con las concentraciones circulantes de osteopontina (n=375)

	Mediana (ng/mL)	Rango 25-75%	P
-66 TT	12.35	8.21-21.02	
-66 TG	11.16	6.95-18.93	0.39*
-66 GG			
-156 GG	11.85	7.25-18.80	
-156 GGG	12.58	8.72-23.89	0.21**
-156GGGG	13.86	10.29-35.80	

* Prueba de suma de rangos de Mann-Whitney.

** Análisis de varianza de una vía.

Tampoco se encontró asociación cuando se analizó por separado el grupo de casos. Para el polimorfismo T-66G el valor de p en los casos fue igual a 0.48; para el polimorfismo G-156GG, p tuvo un valor igual a 0.89.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El cáncer de mama es una enfermedad compleja con interacciones aún poco comprendidas de factores genéticos y ambientales relacionadas con el desarrollo del tumor y con la respuesta al tratamiento. Existen reportes recientes que indican o sugieren un papel importante de la osteopontina en la evolución del cáncer de mama y de otros tipos de cáncer y en padecimientos crónico-degenerativos no oncológicos, como el lupus eritematoso. Sin embargo, no existen estudios en población mexicana a este respecto ni se ha estudiado la variabilidad del gen SPP1, codificante de osteopontina. El objetivo de este trabajo fue analizar globalmente, en una población con cáncer, las concentraciones de osteopontina y su asociación con genotipos y haplotipos de dos polimorfismos de la región promotora (reguladora) del gen SPP1, mismos que se localizan en sitios de reconocimiento de factores de transcripción por lo que potencialmente están vinculados con distintos niveles de expresión del gen.

Para la genotipificación se introdujo un método nuevo en nuestra región, el análisis por fundido de ADN de alta resolución, que fue posible con apoyo del CONACYT, con la adquisición de un termociclador de tiempo real con capacidad para HRM. Los resultados de la genotipificación mostraron que en nuestra población el polimorfismo de los alelos mutados es relativamente frecuente (10% para el alelo -66G y 11% para el alelo -156GG en el grupo control). En poblaciones mexicanas, en la base del Instituto Mexicano de Medicina Genómica, se carece de

datos de frecuencia de estos polimorfismos. Tampoco los hay en la base del National Center for Biotechnology Information. En esta última la frecuencia global obtenida de 627 individuos de todas partes del mundo es de 11.8% para el alelo -66G, sin datos del polimorfismo -156GG; sin embargo, en poblaciones europeas este último se ha reportado en frecuencias que van de 20 a 35%.⁸ Ninguno de estos polimorfismos figura como marcador en la base del proyecto HapMap.

El grupo de casos y el de controles mostraron equilibrio genético (equilibrio de Hardy-Weinberg) para ambos polimorfismos. El análisis del polimorfismo T-66G, en los modelos genéticos analizados, no mostró diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el polimorfismo G-156GG sí mostró diferencias en los modelos por alelo, dominante y codominante, lo que sugiere que el alelo GG de SPP1 aumenta el riesgo de cáncer de mama. Este alelo se ha encontrado asociado con pseudoxantoma elasticum, confirmando una razón de momios de 2.41 (Hendig et al, 2007), así como a lupus eritematoso sistémico, con una razón de momios de 2.58,⁹ lo que se atribuye a cambios de afinidad por factores de transcripción en el sitio del polimorfismo, mecanismo que pudiera también operar en cáncer de mama.

El análisis por haplotipos reveló como más frecuente al haplotipo T-66/G-158 pero se encontró un desequilibrio de ligamiento débil; sin embargo, se encontraron dos haplotipos con valores de razón de momios de 1.84 y 4.70, con significación estadística. Estos haplotipos de riesgo contienen el alelo -158GG; sin embargo, considerando el poco desequilibrio de ligamiento, la explicación más probable de este aumento en el riesgo es de independencia o no asociación de alelos.

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de osteopontina circulante entre casos y controles a favor de los primeros. Esto es concordante con la bibliografía publicada sobre el tema, lo que apoya la idea actual de que la osteopontina plasmática juega algún papel en el cáncer de mama. Sin embargo, el riesgo conferido es bajo (razón de momios de 1.016) lo que indica que la osteopontina es sólo una de muchas variables que intervienen en la aparición del padecimiento. Además, como biomarcador único ofrece alta sensibilidad sólo a valores de corte muy grandes, por lo que se hace necesario estudiar a fondo en qué tipo de pacientes pudiera ofrecer alta sensibilidad, especificidad y poder de predicción en diagnóstico temprano, evolución y supervivencia.

En ningún caso se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de osteopontina y los distintos alelos y genotipos, lo que sugiere que otros mecanismos y vías de señalización pudieran ser los responsables de los valores de osteopontina aumentados en mujeres con cáncer de mama.

En resumen, los resultados de este trabajo sugieren que los polimorfismos en la región reguladora del gen SPP1 confieren riesgo de cáncer de mama en mujeres de nuestra región, particularmente el polimorfismo -156GG, aunque se requiere de más estudios al respecto del mismo y otros polimorfismos en el mismo gen. Por la alta frecuencia de este polimorfismo encontrada en nuestra población, es meritorio de estudios para definir su utilidad como diagnóstico temprano y la evolución del padecimiento.

La principal limitación de este estudio es que al ser un análisis global de osteopontina y polimorfismos en cáncer, la falta de estratificación por edad, tipo de cáncer, estadio del tumor, tipo molecular, etc., limita el valor del riesgo conferido por la concentración circulante de osteopontina y los polimorfismos de SPP1 estudiados.

Por lo anterior, de acuerdo con los resultados de este estudio, en nuestra población la osteopontina tiene alta frecuencia de los polimorfismos T-66G y G-156GG de SPP1. Hacen falta más estudios que incluyan otros polimorfismos que conformen haplotipos más grandes, y estudiar más a fondo variables clínicas histológicas y bioquímicas. Los resultados de esta investigación sientan las bases para ello. Este es el primer estudio en población mexicana de polimorfismos de la región promotora de SPP1 y, por lo tanto, contribuye a caracterizar la estructura genética de nuestra población.

REFERENCIAS

1. Hidalgo-Miranda A, Jiménez-Sánchez G. Bases genómicas del cáncer de mama: avances hacia la medicina personalizada. *Salud Publica Mex* 2009;51 Suppl 2:s197-207.
2. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, et al. Osteopontin-a molecule for all seasons. *Q J Med* 2002;95:3-13.
3. Kariuki SN, Moore JG, Kirou KA, Crow MK, et al. Age- and gender-specific modulation of serum osteopontin and interferon-alpha by osteopontin genotype in systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009;10:487-494.
4. Ribner A, Altarescu G, Zimran A, Elstein D. Osteopontin polymorphic susceptibility factor for Parkinson's disease among patients with Gaucher disease. *Mov Disord* 2011;26:1341-3.

5. Suzuki M, Mose E, Galloy C, Tarin D. Osteopontin gene expression determines spontaneous metastatic performance of orthotopic human breast cancer xenografts. *Am J Pathol* 2007; 171(2):682-692.
6. Weber GF, Lett GS, Haubein NC. Osteopontin is a marker for cancer aggressiveness and patient survival. *Br J Cancer* 2010;103:861-869.
7. Weber GF, Lett GS, Haubein NC. Categorical meta-analysis of Osteopontin as a clinical cancer marker. *Oncol Rep* 2011;25:433-441.
8. Giacomelli F, Marciano R, Pistorio A, Catarsi P, et al. Polymorphisms in the osteopontin promoter affect its transcriptional activity. *Physiol Genomics* 2004;20:87-96.
9. D'Alfonso S, Barizzzone N, Giordano M, Chiocchetti A, et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the 5' and 3' ends of the osteopontin gene contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:539-547.

AGRADECIMIENTO

Para la realización de este proyecto se contó con apoyo financiero de Fondos Sectoriales del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, convenio 71016.



Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo*

Luis Pablo López Rivero,* Imelda Hernández Marín,** Hería Pascacio Sarmiento,*** Karla Gordillo Méndez,* Gustavo Nazik Cadena Alfaro,* Renata Melina Madrid Zavala***

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de ovario-poliquístico es un trastorno endocrino frecuente que aparece en 4-7% de las mujeres en etapa reproductiva. Se asocia con insulino-resistencia (40%), hiperandrogenemia (75%) y síndrome metabólico, que son las alteraciones que condicionan que la causa sea heterogénea.

Objetivo: determinar la correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo-hiperandrogenemia.

Pacientes y método: estudio retrospectivo efectuado con base en la información de expedientes del servicio de Ginecología-endocrina del Hospital Juárez de México. Se incluyeron 95 pacientes con síndrome de ovario poliquístico por criterios Rotterdam y glucosa-insulina.

Resultados: el promedio de edad de las pacientes fue de 26.1 años y el de las concentraciones de glucosa de 93.5 mg/dL, de insulina de 19.2 UI/mL, insulino-resistencia por HOMA-IR 48%, QUICKY 91 y 74% tuvieron sobrepeso u obesidad o hiperandrogenemia-suprarrenal 46.3%. La correlación de Pearson HOMA-insulina resistencia-testosterona total tuvo una p de 0.049 (IC 95%), 58% fenotipo A y de Ferriman-Gallwey ≥ 8 en 59%.

Conclusiones: la correlación entre insulino-resistencia y otros andrógenos no fue significativa.

Palabras clave: síndrome de ovario-poliquístico, insulino-resistencia, hiperandrogenemia, hiperandrogenismo.

ABSTRACT

Background: Polycystic ovary syndrome is a common endocrine disorder that occurs in 4-7% of women of reproductive age. It is associated with insulin resistance (40%), hyperandrogenemia (75%) and metabolic syndrome, which are the condition that the cause is heterogeneous.

Objective: To determine the correlation insulin resistance, hyperandrogenism, hyperandrogenemia.

Patients and methods: retrospective study based on information from service records of Gynecology-endocrine Juárez Hospital of Mexico. We included 95 patients with polycystic ovary syndrome and glucose-Rotterdam criteria insulin.

Results: The mean age of patients was 26.1 years and the glucose concentrations of 93.5 mg/dL, insulin of 19.2 IU/mL, insulin resistance by HOMA-IR 48%, QUICKY 91 and 74% had overweight or obese and 46.3%-adrenal hyperandrogenemia. The Pearson correlation of HOMA-insulin resistance, total testosterone had a p of 0.049 (95%), 58% phenotype A and Ferriman-Gallwey score of ≥ 8 in 59%.

Conclusions: The correlation between insulin resistance and other androgens was not significant.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperandrogenemia, hyperandrogenism.

RÉSUMÉ

Antécédents: Le syndrome des ovaires polykystiques est un trouble endocrinien commune qui se produit dans 4-7% des femmes en âge de procréer. Elle est associée à l'insulino-résistance (40%), hyperandrogénémie (75%) et le syndrome métabolique, qui sont la condition que la cause est hétérogène.

Objectif: déterminer la résistance à l'insuline de corrélation, l'hyperandrogénie, hyperandrogénémie.

Patients et méthodes: étude rétrospective basée sur des informations provenant des dossiers du service de gynécologie-endocrines Hôpital Juárez de Mexico. Nous avons inclus 95 patients présentant un syndrome des ovaires polykystiques et le glucose-Rotterdam critères d'insuline.

Résultats: L'âge moyen des patients était de 26,1 ans et les concentrations en glucose de 93,5 mg / dL, l'insuline de 19,2 UI / mL, résistance à l'insuline par le HOMA-IR de 48%, QUICKY 91 et 74% avaient en surpoids ou obèses et 46,3%-surrénalien hyperandrogénémie. La corrélation de Pearson des HOMA-résistance à l'insuline, testostérone totale avait un p de 0,049 (95%), le phénotype 58% A et Ferriman-Gallwey score ≥ 8 chez 59%.

Conclusions: La corrélation entre la résistance à l'insuline et d'autres androgènes n'est pas significative.

Mots-clés: syndrome des ovaires polykystiques, résistance à l'insuline, hyperandrogénémie, hyperandrogénie

RESUMO

Antecedentes: síndrome do ovário policístico é um distúrbio endócrino comum que ocorre em 4-7% das mulheres em idade reprodutiva. Ela está associada com resistência à insulina (40%), hiperandrogenemia (75%) e síndrome metabólica, que são a condição de que a causa é heterogêneo.

Objetivo: determinar a resistência à insulina correlação, hiperandrogenismo, hiperandrogenemia.

Pacientes e métodos: estudo retrospectivo baseado em informações de registros do serviço de Ginecologia Endócrina-Juarez Hospital do México. Foram incluídos 95 pacientes com síndrome dos ovários policísticos e glicose-insulina Rotterdam critérios.

Resultados: A idade média dos pacientes foi de 26,1 anos e as concentrações de glicose de 93,5 insulina mg / dL, de 19,2 IU / mL, resistência à insulina pelo HOMA-IR de 48%, Quicky 91 e 74% tinham sobrepeso ou obesidade e 46,3% hiperandrogenemia-adrenal. A correlação de Pearson de HOMA insulino-resistência, testosterona total teve um p de 0,049 (95%), fenótipo de 58% A e Ferriman-Gallwey pontuação de ≥ 8 em 59%.

Conclusões: A correlação entre resistência à insulina e outros andrógenos não foi significativa.

Palavras-chave: síndrome dos ovários policísticos, resistência à insulina, hiperandrogenemia, hiperandrogenismo

En 1935 Irving Stein y Michael Leventhal publicaron un artículo titulado “Amenorrea asociada con ovario poliquístico bilateral” en donde describieron siete casos de mujeres con trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad. En ese artículo se mostró que la glándula mamaria de distribución central, con escaso desarrollo del cuadrante superior externo y la predisposición a la obesidad de distribución androide, son expresiones de anovulación y de insulino-resistencia, respectivamente.¹

El síndrome de ovario poliquístico es una alteración endocrina heterogénea, más frecuente en la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia de 5-10%.² Para algunos investigadores constituye una alteración endocrino-metabólica que se define como una disfunción ovulatoria causada por hiperandrogenismo, hiperandrogenemia o ambos.³

- La FEMECOG otorgó a este trabajo el segundo lugar del Premio Luis Castelazo Ayala en la categoría de investigación clínica del concurso celebrado durante el 62 Congreso Mexicano de Ginecología que tuvo lugar en el puerto de Veracruz el pasado octubre de 2011.
- * Residente del quinto año de Biología de la Reproducción Humana.
- ** Jefa de Servicio y tutora del curso de Biología de la Reproducción Humana.
- *** Residente de sexto año de Biología de la Reproducción Humana.

Correspondencia: Dra. Imelda Hernández Marín. Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, México 07760, DF. Recibido: octubre 2011. Aceptado: diciembre 2011.

Este artículo debe citarse como: López-Rivero LP, Hernández-Marín I, Pascacio-Sarmiento H, Gordillo-Méndez K, Cadena-Alfaro GN, Madrid-Zavala RM. Correlación insulino-resistencia e hiperandrogenismo, hiperandrogenemia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Ginecol Obstet Mex 2012;80(1):30-35.

www.nietoeditores.com.mx

DIAGNÓSTICO

El síndrome de ovario poliquístico no tiene un perfil hormonal constante; la medición de las hormonas circulantes con los métodos analíticos actuales ofrece resultados muy variables, en muchos casos difíciles de interpretar. Por eso ha sido necesario consensar los criterios diagnósticos. Los primeros que se establecieron fueron los del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) en 1994; posteriormente en Rotterdam 2003 y el más reciente, el de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS), en el año 2006.⁵ (Cuadro 1)

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico

<i>Instituto Nacional de Salud (1990)</i>	<i>Rotterdam (2003)</i>	<i>Sociedad de Exceso de Andrógenos en Síndrome de Ovario Poliquístico (2009)</i>
Anovulación crónica	Oligo-anovulación o ambos. Clínica o signos bioquímicos de hiperandrogenismo. Ovarios poliquísticos (positivo con 2 criterios)	Oligo-anovulación u ovarios poliquísticos o ambos.
Exceso (clínico ó bioquímico) de andrógenos	Signos clínicos ó bioquímicos de hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo clínico ó bioquímico. Excepto transtornos relacionados
Exclusión de otros transtornos	Ovarios poliquísticos (positivo con dos criterios)	Síndrome sin evidencia de hiperandrogenismo

Fuente: Hernández VM, Rosas MH, Zárate A. Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. Ginecol Obstet Mex 2010;78(11):612-616.

Los cambios que caracterizan al síndrome de ovario poliquístico afectan al sistema endocrino, expresado con hiperandrogenismo o hiperandrogenemia, o ambos. Debido a la hiperandrogenemia puede aparecer: acné, hirsutismo y piel grasa, cambios antropométricos y alopecia androgénica. El hirsutismo se califica con la escala de Ferriman-Gallwey que comprende nueve regiones (bigote, submandibular, interescapular, cara interna de antebrazos, tórax superior, abdomen, área genital, cara interna de los muslos y región lumbar corporales) con puntuación máxima de 36. El diagnóstico se realiza con calificación mayor de 8 puntos.^{3,4}

En el Cuadro 2 se muestran los límites normales de los diferentes andrógenos y el origen de producción, que se alteran debido a la hiperandrogenemia en sus diferentes orígenes.³

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen mayor riesgo de que la tolerancia de la glucosa (RTG) sea mayor y de padecer diabetes mellitus tipo 2.^{1,5}

El conocimiento de la acción de la insulina y los factores de crecimiento insulinoides en el ovario modificó el concepto de especificidad en la acción de la insulina que antes sólo se creía que afectaba al hígado, los músculos y el tejido adiposo.^{2,3}

Cuando existe resistencia a la acción de la insulina sobreviene el hiperinsulinismo compensatorio que trata de superar esa resistencia; sin embargo, posteriormente se expresa como una alteración de la esteroidogénesis ovárica debido al exceso en la estimulación de receptores en el ovario, marcada por una estimulación enérgica de

la enzima citocromo P450c-17 dentro del ovario, con una desviación de la vía metabólica hacia la producción de andrógenos.^{4,7}

En algunos casos se alteran varios genes relacionados con las enzimas que conducen a la esteroidogénesis, como el gen CYP 11 alfa hidroxilasa y los efectos genéticos que aumentan la actividad de fosforilación de la serina que, a su vez, incrementa la actividad de fosforilación de la serina, que aumenta la actividad de 17-20 liasas y, en consecuencia, produce hiperandrogenismo e hiperinsulinismo.^{4,6,7}

Los criterios diagnósticos utilizados (Rotterdam) generan en las pacientes una subdivisión del síndrome de ovario poliquístico.⁸ (Cuadro 3)

Fisiopatología de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es un factor importante en la aparición del síndrome de ovario poliquístico. El hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina los describieron por primera vez Achard y Thiers, en 1921. Muchas de las complicaciones tardías del síndrome de ovario poliquístico, como la diabetes, la dislipidemia y las enfermedades cardiovasculares están relacionadas con la resistencia a la insulina y se ha demostrado que en la cuarta década entre 20 y 40% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen alteración en las concentraciones de glucosa en ayuno y 10% manifestaciones de diabetes mellitus tipo 2.

Entre 45 y 70% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen insulino resistencia.¹⁻⁴

La resistencia a la insulina es una disminución de la función biológica de la insulina caracterizada por requerir

Cuadro 2. Origen y límites normales de andrógeno

Andrógeno	Origen ovárico	Origen suprarrenal	Origen periférico	Valor normal de referencia
Testosterona	25%	25%	50%	0.2-0.8 ng/mL 20-80 ng/dL
A 4 androstenediona	50%	40%	10%	0.2-2.5 ng/mL 20-250 ng/dL
DHEA	2%	98%	0	130-980 ng/dL
(De-hidro-epi-androsterona)				1.3-9.8 mcg/L
S-DHEA	2%	98%	0	50-2800 ng/mL
(Sulfato de De-hidro epi-androsterona)				*50-1000ng/mL
17 a OH progesterona	2%	98%	0	0.5-2 ng/mL
(17-alfa-hidroxiprogesterona)				50-200 ng/dL

Fuente: Stancsyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: Biochemical criteria. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2008;2 (20):177-191.

Cuadro 3. Espectro fenotípico del síndrome de ovario poliquístico, según Rotterdam

Criterios	A	B	C	D
Disfunción ovulatoria	X	X		X
Hirsutismo-hiperandrogenemia	X	X	X	
Ovarios poliquísticos	X		X	X
NIH1990	X	X		
Rotterdam 2003	X	X	X	X

Fuente: Carbajal RO, Herrera CR, Porcile AR. Espectro fenotípico del síndrome de ovario poliquístico. Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia 2010;75 (2):124-132.

altas concentraciones de insulina plasmática para mantener la homeostasia metabólica.^{5,6}

Se han propuesto dos mecanismos por los que se incrementa la insulina en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico:

- 1) Aumento de su síntesis por parte de las células beta del páncreas, como consecuencia de mecanismos celulares y moleculares de resistencia a la insulina.
- 2) Disminución de la depuración de insulina.

Las altas concentraciones de insulina asociadas con la resistencia incrementan en los ovarios las de andrógenos e insulina que, a su vez, dan lugar al decremento de las concentraciones de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) y de proteína transportadora de factores de crecimiento insulinoide (IGF-I y II) y aumento de las de andrógenos libres y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF).

Las altas concentraciones de insulina también actúan en el sistema nervioso central con incremento de la secreción de hormona luteinizante (LH) que, a su vez, favorece la secreción de andrógenos ováricos y el estímulo del apetito.^{5,8,9} La resistencia a la insulina es un concepto, pues no existe alguna prueba de laboratorio que pueda aplicarse clínicamente para detectarla. La pinza “clamp” euglucémica y la prueba de tolerancia a la glucosa, tienen aplicación clínica limitada.^{8,9}

El modelo de la homeostasis, denominado como HOMA-IR, estima la resistencia a la insulina y lo desarrolló Matthews. Se ha comparado con el patrón de referencia clamp euglucémico; sin embargo, el cálculo con HOMA-IR ha resultado más conveniente. Se calcula multiplicando la concentración de insulina (mUI/mL) por la de glucosa (mmol/mL), y el resultado se divide entre una constante de 22.5. El mejor punto de corte en la población México-Americana debe ser más o menos mayor

de 3.8, con una sensibilidad de 0.616 (61.6%) y especificidad de 0.778 (77.8%). Cuando el punto de corte disminuye se detecta a 44.8% de los pacientes con resistencia a la insulina.¹²

Por lo que se refiere al índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKY) se realiza con el modelo matemático: $1/\log \text{ insulina (mUI/mL) más logaritmo de glucosa (mg/dL)}$. La detección de insulino-resistencia es con cifras más o menos menores de 0.357.^{5,6,9}

La asociación entre hiperandrogenismo y resistencia a la insulina la describieron por primera vez Achard y Thiers en 1921. En 1980 Burghen y colaboradores reportaron una asociación entre mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico con estados de resistencia a la insulina. Posteriormente, Dunaif y sus colaboradores, en 1987, encontraron en su estudio que la insulino resistencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico era un hallazgo independiente de la obesidad.

Hughesdon también encontró aglomerados (islas) de hipertecosis asociados en pacientes con síndrome de ovario poliquístico e insulino resistencia.^{8,10}

La resistencia a la insulina se relaciona con hiperandrogenemia por los siguientes mecanismos:

- 1) Actúa como co-gonadotropina, sinérgicamente con la LH para estimular la producción de andrógenos ováricos.
- 2) Unión al receptor del factor de crecimiento insulinoide (IGF) tipo I de las células del ovario.

La activación de estos receptores por la insulina aumenta la producción de andrógenos por las células de la teca.

Al inhibirse la síntesis hepática de globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG), la principal proteína fijadora de la testosterona, aumenta la proporción de testosterona libre, que es la forma biológicamente activa. La globulina fijadora de las hormonas sexuales está disminuida en 50% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

El objetivo de este estudio se dirige a determinar la correlación entre la insulino resistencia y el hiperandrogenismo e hiperandrogenemia mediante el índice de Pearson (IC 95%) en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo efectuado con base en la información de los expedientes clínicos de pacientes que

consultaron en la clínica de endocrinología ginecológica del Hospital Juárez de México entre los meses de enero de 2010 y mayo de 2011 con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

Criterios de exclusión: síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia y disfunción tiroidea.

Se analizaron las mediciones basales (día 2-5 del ciclo, fase folicular) de andrógenos: SDHEA, DHEA, testosterona total, 17a-OH progesterona, D4 androstenediona y de glucosa e insulina para establecer la resistencia a la insulina de acuerdo con el cálculo de HOMA-IR con punto de corte ≥ 3.8 y QUICKY con cálculo ≤ 0.357 .

Se analizó el reporte del estudio de ultrasonido pélvico endovaginal (efectuado durante la fase folicular del ciclo) en relación con los volúmenes ováricos y la presencia o ausencia de patrón poliquístico de acuerdo con los criterios de Adams y de la Escala de Ferriman-Gallwey y trastornos del patrón menstrual.

Del total de pacientes (150) con criterios Rotterdam para síndrome de ovario poliquístico se excluyeron 52 porque sus datos estaban incompletos y otras tres debido a hiperprolactinemia.

El análisis estadístico de las 95 pacientes se realizó en el programa de cómputo Excel y con el sistema SPSS Versión 18.

Cuadro 1. Características clínicas y bioquímicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Variable	Promedio (IC 95%)	Mediana	Límites
Edad (años)	26.13	26	15-41
Peso (kg)	74.11	73	41.5-115
IMC (kg/m ² SC)	30.2		19.1-46.2
Glucosa (mg/dL)	93.54	89	67-114
Insulina (mUI/mL)	19.21	17	2.8-89.73
HOMA-IR	4.57	3.7	0.72-25.7
Escala Ferriman-Gallwey	8.99	8	0-28
SDHEA	1452.56	1299.4	113-5271
DHEA	10	9	0.9-26
Testosterona total	0.564	0-48	0.06-1.8
17a-OH-P4	1.377	1.3	0-3.9
D4 androstenediona	2.62	2.1	0.4-9.2

Fuente: Archivo Clínico. Hospital Juárez de México 2010-2011.

RESULTADOS

- * 60 pacientes tuvieron valores de SDHEA elevados (>1000 ng/mL) con una mediana de 1641, límite de 4198, con valor mínimo de 1073 y máximo de 5271.
- * Los 32 pacientes con valores elevados de SDHEA resultaron con alteración en la fórmula HOMA-IR (>3.8).
- * 19 pacientes (20%) con HOMA-IR alterada (23.8) no presentaron una relación directamente proporcional con SDHEA.
- * La prueba de HOMA-IR fue >3.8 en 52 pacientes (44 con hiperandrogenemia), mientras que tuvo un resultado <3.8 en 43 (37 con hiperandrogenemia). Aplicando fórmulas de predicción se obtuvo un valor predictivo positivo de 84.61% y un valor predictivo negativo de 13.95%.
- * Del total de 95 pacientes la prueba de HOMA-IR fue ≥ 3.8 en 50 pacientes con hiperandrogenismo (Ferriman Gallwey ≥ 8), mientras que se obtuvo un resultado <3.8 en 45 pacientes. Aplicando fórmulas de predicción, se establece que HOMA-IR tiene un valor predictivo positivo para hiperandrogenismo de 68% y un valor predictivo negativo de 44.44%.
- * El coeficiente de correlación de Pearson sólo determinó una correlación significativa entre HOMA-IR y concentraciones de testosterona $p: 0.049$ (IC 95%). Las demás correlaciones no mostraron significación, (Ver anexos).

ANEXOS

Cuadro 1. Distribución por índice de masa corporal de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Índice de masa corporal (kg/m ² SC)	Pacientes
Normal	24 (26%)
Sobrepeso	23 (24%)
Obesidad I	21 (22%)
Obesidad II	22 (23%)
Obesidad III	5 (5%)
Total	n = 95 (100%)

Fuente: Archivo Clínico. Hospital Juárez de México. 2010-2011.

Cuadro 2. Cálculo de resistencia a la insulina

<i>Modelo matemático</i>	<i>Pacientes detectadas</i>	<i>Porcentaje</i>
HOMA- IR ≥ 2.5	30	30.5
HOMA-IR ≥ 3.8	46	48.0
QUICKY ≤ 0.357	86	91.0

n=95 pacientes

Fuente: Archivo Clínico. Hospital Juárez de México, 2010-2011.

Al evaluar la sensibilidad a la insulina con el modelo matemático HOMA-IR se encontró que la correlación más fuerte de resistencia a la insulina e hiperandrogenemia fue con la testosterona total plasmática ($p = 0.049$; IC 95%). Hubo correlación significativa entre HOMA-IR y el índice de masa corporal ($p = 0.001$; IC 95%), del mismo modo entre HOMA-IR y el índice de cintura cadera ($p = 0.015$; IC 95%).

Con respecto a los dos diferentes puntos de corte HOMA-IR utilizados, con el índice ≥ 5.2 se realizó el diagnóstico en nuestra población de estudio sólo en 30%, en cambio con un punto de corte ≥ 3.8 se incrementó el diagnóstico 18% más en comparación con el cálculo ≥ 5.2 . Por la sensibilidad del punto de corte más bajo se evita el infradiagnóstico; en cambio, el índice QUICKY detectó resistencia a la insulina en 90% de la población. Por eso es importante agregar este cálculo a la práctica diaria con la finalidad del diagnóstico oportuno y evitar las complicaciones a largo plazo inherentes a la resistencia a la insulina, como la diabetes mellitus, dislipidemia y riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

- Calderón BR, Yanes QM, Lugones BM. Síndrome de insulinoresistencia y síndrome de ovarios poliquísticos: ¿existe relación entre ambos? Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología 2009;1(35):1-8.
- Okan YB, Gedik OL. Resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico: hiperandrogenemia frente a normoandrogenemia. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2002;2:114-118.
- Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism biochemical Criteria. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2006;2(20):177-191.
- Del Río MJ, Ramírez JP, Cortés ME, Martí GE, Godoy RA, Vigli PP. Análisis de resistencia insulínica, tolerancia a la glucosa y testosterona en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico agrupadas por índice de masa corporal. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología. 2006;71(5):299-306.
- Hernández VM, Rosas MH, Zárate A. Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. Ginecol Obstet Mex 2010;78(11):612-616.
- Venkaten AM, Dunaif IF, Corbould AN. Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Progress and Paradoxes. Endo-journals.Org. 2011;Mayo.
- Blumel BE, Flores MA, Gonzáles JA, Arraztoa JA. ¿Es el HOMA un instrumento adecuado para diagnóstico de insulino resistencia en pacientes con SOP? Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología. 2005;70(5):346-351
- Carvajal RO, Herrera CR, Porcile AR. Espectro fenotípico del síndrome de ovario poliquístico. Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia 2010;75(2):124-132.
- Fog SP, Madsbad ST, Nilas LI. The insulin-resistant phenotype of polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility August 2010;3(94):1052-1058.
- Ulluturk UG, Harmanci AY, Kocaece CE, et al. The Genetic Basis of the Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPAR- γ . 2007;23:24-42.
- Dunaif AN. Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. Endocrine Reviews 1997;18(6): 774-800.
- Ardhana M, Dunaif AN, Corbould AN. Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome progress and paradoxes. Endo-journals. 2001;295-307.
- Qu HQ, Li QU, Rentfo AR, et al. Definit on of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. Mayo Clinic 2011;6:1-4.



Prevención de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana*

Jesús Roberto Villagrana Zesati,* Noemí Plazola Camacho,** Martha Valdés Ramírez,*** Enrique Segura Cervantes,**** Javier Mancilla Ramírez¹

RESUMEN

Antecedentes: la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana es un grave problema de salud. El CENSIDA reportó en el año 2011 que en la República Mexicana se diagnosticaron, en los últimos cinco años, 6,783 casos, circunstancia que revela un riesgo elevado de transmisión perinatal sin un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno a la madre.

Objetivo: prevenir la transmisión perinatal mediante el diagnóstico de la infección por el VIH en mujeres embarazadas con el uso de una prueba oral rápida.

Pacientes y métodos: estudio retrospectivo y longitudinal que se realizó con todas las mujeres embarazadas que acudieron a la consulta de control prenatal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes que aceptaron y firmaron el consentimiento. Se les realizó la prueba oral rápida de detección de anticuerpos para el diagnóstico de infección por VIH 1 y 2. La sensibilidad y especificidad reportada es del 99% y 98%, respectivamente.

Resultados: se analizaron 14 de 181 pacientes que acudieron al Instituto entre septiembre de 2007 a julio de 2011, 5 fueron positivas, ninguna se sabía infectada. Las muestras serológicas fueron sometidas a la técnica de ELISA y confirmadas con Western-blot. A todas las pacientes se les inició tratamiento antirretroviral, la terminación del embarazo fue por cesárea y se indicó sustitución de la lactancia materna por fórmula. La transmisión perinatal fue del 0%

Conclusiones: diagnóstico temprano se pudo realizar con las pruebas rápidas orales. En todos los casos se confirmó con Western-blot. Se les prescribió terapia antirretroviral altamente activa con lopinavir/ritonavir más zidovudina lamivudina. La prevención de la transmisión perinatal fue del 100%. La generalización de la prueba realizada en los consultorios de control prenatal es capaz de reducir importantemente el impacto en la morbilidad, mortalidad y los costos que estas implican. El conocimiento de una paciente infectada con el VIH, representa seguridad para el personal médico y paramédico que participa en la atención de estas pacientes.

Palabras clave: transmisión perinatal VIH-SIDA, prevención, prueba oral.

ABSTRACT

Background: Infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a priority health problem. considering that the cases reported by census in 2011 in México (6783 on average diagnosed in the last 5 years) remains high and the risk perinatal transmission is inevitable without early diagnosis and treatment in the mother.

Objective: To prevent perinatal transmission. diagnosing HIV infection in pregnant women using a rapid oral test.

Patients and methods: All pregnant women attending the prenatal care of the National Institute of Perinatology "Isidro Espinosa de los Reyes" who accepted and signed the consent. underwent rapid oral test for antibodies for diagnosis of HIV 1 and 2 The reported sensitivity and specificity is 99% and 98% respectively.

Results: A total of 14 181 patients were analyzed in September 2007 to July 2011, five were positive. no known infected. all tests were subjected to ELISA and confirmed with Western blot All patients were initiated antiretroviral therapy. the resolution of pregnancy was indicated by caesarean section and replacement of breastfeeding by formula Perinatal transmission was 0%

Conclusions: Early diagnosis could be performed with oral rapid tests. In all cases was confirmed by Western blot. Were prescribed antiretroviral therapy with lopinavir/ritonavir plus zidovudine lamivudine prevention of perinatal transmission was 100%. The generalization of the test in antenatal clinics is able to reduce significantly the impact on morbidity mortality and costs that these entail. Knowledge of a patient infected with HIV, represents security for the medical and paramedical personnel involved in the management of these patients.

Key words: Perinatal HIV-AIDS transmission. prevention, oral test.

RÉSUMÉ

Antécédents L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine est un grave problème de santé. Le recensement ont déclaré en 2011 au Mexique qui ont été diagnostiqués dans les cinq dernières années, 6.783 cas, un fait qui révèle un risque élevé de transmission périnatale sans diagnostic précoce et le traitement de la mère.

Objectif: prévenir la transmission périnatale par le diagnostic d'infection à VIH chez les femmes enceintes avec l'utilisation de l'épreuve orale rapide.

Patients et méthodes: Toutes les femmes enceintes fréquentant les consultations prénatales de l'Institut national de périnatalogie «Isidro Espinosa de los Reyes» qui ont accepté et signé le consentement, ont connu une rapide épreuve orale d'anticorps pour le diagnostic infection par le VIH 1 et 2. La sensibilité et la spécificité rapportés est de 99% et 98% respectivement.

Résultats: Un total de 14 181 patients ont été analysés en Septembre 2007 pour Juillet 2011, cinq étaient positifs, aucun n'a été infecté connu des échantillons de sérum ont été soumis à ELISA et confirmée par Western blot. Tous les patients ont été lancées le traitement antirétroviral, la résolution de la grossesse a été indiqué par césarienne et le remplacement de l'allaitement par la formule. La transmission périnatale était de 0%

Conclusions: Un diagnostic précoce pourrait être effectuée par voie orale des tests rapides. Dans tous les cas a été confirmé par Western blot. Ont été prescrits thérapie antirétrovirale hautement active avec le lopinavir / ritonavir plus zidovudine lamivudine. La prévention de la transmission périnatale a été de 100%. La généralisation du test dans les dispensaires prénatals est capable de réduire significativement l'impact sur la morbidité, la mortalité et les coûts que cela implique. Connaissance d'un patient infecté par le VIH, représente la sécurité pour le personnel médical et paramédical impliqué dans la gestion de ces patients.

Mots-clés: transmission périnatale du VIH-SIDA de transmission, la prévention, l'épreuve orale.

RESUMO

Antecedentes: A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana é um grave problema de saúde. O censo relatado em 2011 no México que foram diagnosticados nos últimos cinco anos, 6,783 casos, fato que revela um alto risco de transmissão perinatal, sem diagnóstico e tratamento precoce na mãe.

Objetivo: para prevenir a transmissão perinatal por diagnosticar a infecção pelo HIV em mulheres grávidas com o uso de teste oral rápido.

Pacientes e métodos: Todas as mulheres grávidas que frequentam consultas de pré-natal do Instituto Nacional de Perinatologia "Isidro Espinosa de los Reyes" que aceitaram e assinaram termo de consentimento, foram submetidos a teste oral rápido para detecção de anticorpos para o diagnóstico infecção pelo HIV 1 e 2. A sensibilidade e especificidade relatada é de 99% e 98%, respectivamente.

Resultados: Um total de 14 181 pacientes foram analisados em setembro de 2007 a julho de 2011, cinco foram positivos, nenhum era conhecido infectado amostras de soro foram submetidas ao ELISA e confirmados com Western blot. Todos os pacientes foram iniciadas terapia anti-retroviral, a resolução da gravidez foi indicado por cesariana e substituição do aleitamento materno por fórmula. Transmissão perinatal foi de 0%

Conclusões: O diagnóstico precoce pode ser realizada com orais de testes rápidos. Em todos os casos foi confirmado por Western Blot. Foram prescritos terapia antiretroviral altamente ativa com lopinavir / ritonavir com zidovudina mais lamivudina. A prevenção da transmissão perinatal foi de 100%. A generalização do teste em clínicas pré-natais é capaz de reduzir significativamente o impacto na morbidade, mortalidade e custos que estes acarretam. Conhecimento de um paciente infectado com HIV, representa segurança para o pessoal médico e paramédico envolvido no manejo desses pacientes.

Palavras-chave: perinatal HIV-AIDS de transmissão, teste de prevenção, oral.

- La FEMECOG otorgó a este trabajo el tercer lugar del Premio Luis Castelazo Ayala en la categoría de investigación clínica del concurso celebrado durante el 62 Congreso Mexicano de Ginecología que tuvo lugar en el puerto de Veracruz el pasado octubre de 2011.

* Jefe del Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal.
 ** Coordinadora de la Clínica de Atención de Mujeres Embarazadas con VIH-SIDA y sus Recién Nacidos.

*** Médico adscrito al Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal.

¹ Subdirector de Investigación Clínica.
 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. México, DF

Correspondencia: Dr. Jesús Roberto Villagrana Zesati. Montes Urales 800, Lomas de Virreyes. México 11000, DF. Correo electrónico: dr_robertovillagrana@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Villagrana-Zesati JR, Plazola-Camacho N, Valdés-Ramírez M, Segura- Cervantes E, Mancilla-Ramírez J. Prevención de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana. Ginecol Obstet Mex 2012;80(1):36-40.

www.nietoeditores.com.mx

El 5 de junio de 1981 el *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* publicó un artículo en el que se reportaron cinco casos de neumonía causados por *Pneumocystis carinii* en varones homosexuales. Otras publicaciones incluyeron a esta misma población con herpes genital y diarrea persistente, sin respuesta al tratamiento habitual.¹

Posteriormente se notificaron, cada vez con mayor frecuencia, otras infecciones poco comunes en adultos, por gérmenes oportunistas, como *Mycobacterium avium-intracelular* y *Cryptosporidium*, linfoma de Hodgkin y sarcoma de Kaposi, estos hechos marcaron el surgimiento de una nueva enfermedad llamada síndrome de inmunodeficiencia adquirida.²

En 1981 se notificaron 189 casos de este síndrome al Center for Disease Control (CDC). De los casos estimados, 97% se presentó en varones: 79% eran homosexuales o bi-

sexuales, no se notificó ningún caso en niños; sin embargo, en 1990 se notificaron 43,000 casos en todos los estados de la Unión Americana. Para entonces, más de 11% de los casos en adolescentes y adultos eran mujeres, y hubo casi 800 casos en niños. La repercusión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en 1993 y el SIDA se convirtió en la causa principal de muerte en personas de 25 y 44 años. En 1994 fue la primera causa de muerte en los varones de esta edad y la tercera en mujeres de este grupo.^{1,3}

En el ámbito internacional permanece un incremento sostenido del VIH-SIDA. En México, hasta el primer trimestre de 2011, CENSIDA había reportado un promedio anual de 6,783 casos diagnosticados. Como consecuencia de este aumento en la población femenina en edad fértil, el riesgo de transmisión perinatal resulta inevitable, sin un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la madre. Si bien las mujeres diagnosticadas y tratadas tienen buen pronóstico, existe un grupo especial de mujeres, las que se desconocen infectadas, que continuarán su embarazo y seguramente transmitirán la infección a sus hijos.⁴

Resulta, por lo tanto, de gran importancia en ese grupo de mujeres embarazadas realizar una prueba de escrutinio de diagnóstico rápido, no invasiva, con resultados en 20 minutos y que en el caso de ser positiva se confirme con Western-blot. Esto permite prescribir tratamiento antirretroviral inmediatamente que, aunado a la terminación del embarazo por cesárea y sustitución de la lactancia materna por fórmula, garantiza el cumplimiento del objetivo de prevenir la transmisión perinatal, amén del beneficio que se le otorga a la madre porque podrá controlar la infección, supervivir a la enfermedad, tener calidad de vida y criar a su recién nacido. Otro aspecto de igual importancia es que al saberse infectada y tratada prevenga el riesgo de transmisión horizontal al personal médico y paramédico.⁵

Por lo que la propuesta fue, que toda mujer embarazada que acuda a consulta de control prenatal se le realice la prueba oral rápida de escrutinio con el objetivo de diagnosticar, tratar y prevenir la transmisión perinatal del VIH.

PACIENTES Y MÉTODOS

A todas las mujeres embarazadas que acudieron a la consulta de control prenatal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, que aceptaron y firmaron el consentimiento, se les realizó inmunoensayo cualitativo de flujo lateral, de un solo uso, para detectar

anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2) en muestras de fluido oral. Se utilizó COraQuick rapid HIV-1/2 antibody test, (OraSure Technologies, Inc. Bethlehem, PA 18015 USA).

La muestra de fluido oral se obtuvo con una paleta del dispositivo de prueba, que posteriormente se insertó en el frasco de solución reveladora. Ésta facilitó el flujo de la muestra al dispositivo y a la tira de prueba. Conforme la muestra diluida fluyó a través del dispositivo, rehidrató el reactivo colorimétrico, llegando a la zona T. Si la muestra contenía anticuerpos, estos reaccionaron con los antígenos inmovilizados sobre la membrana de la nitrocelulosa, apareciendo una línea de color rojo-púrpura, lo que indicó, cualitativamente, la existencia de anticuerpos VIH-1 o VIH-2 en la muestra. La prueba tiene una sensibilidad de 99%, los resultados se obtuvieron en 20 minutos y en todos los casos se realizó una prueba con técnica de ELISA y Western-blot.

RESULTADOS

Entre los meses de septiembre de 2007 a julio de 2011 se analizaron 14,181 pacientes con edad promedio de 27.2 años, con límites de edad de 21 y 36 años. El tiempo transcurrido de embarazo, al momento de la prueba, fue de entre 26 y 37 semanas; ninguna mujer se sabía infectada, dos mujeres tuvieron una pareja sexual, dos tuvieron dos parejas y una cuatro parejas; cinco fueron positivas a la prueba oral, posteriormente se les aplicó la técnica de ELISA y se confirmaron con Western-blot. A todas las pacientes se les inició tratamiento antirretroviral con lopinavir/ritonavir más zidovudina/lamivudina, los embarazos terminaron por cesárea y se les indicó sustitución de la lactancia materna por fórmula. La transmisión perinatal fue de 0%. Cuadro 1.

DISCUSIÓN

A finales del decenio de 1980 la proporción de infección hombre-mujer era de 10:1. Estudios recientes, descritos en el reporte mundial de ONUSIDA, indican que las mujeres ocupan 44% del total de personas en todo el mundo, lo que establece una proporción de 1:1.¹

En México, el Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH-SIDA (CENSIDA) calcula que 25.5% de las personas infectadas por el VIH son mujeres. De igual

Cuadro 1. Resumen de datos de pacientes embarazadas positivas al VIH-SIDA. Total de analizadas 14181/positivas 5

Paciente	Edad	Semanas de gestación	Se sabía infectada	Parejas sexuales	Prueba oral	ELISA	Western-blot	Tratamiento lopinavir ritonavir zidovudina/lamivudina	Resultado perinatal
1	26	37	NO	2	+	+	+	SI	NEG.
2	21	31	NO	1	+	+	+	SI	NEG.
3	26	26.6	NO	1	+	+	+	SI	NEG.
4	36	26	NO	4	+	+	+	SI	NEG.
5	27	31.6	NO	2	+	+	+	SI	NEG.

forma, ONUSIDA estima que en México 46,400 mujeres viven con el VIH y representan 9.7% del total de mujeres en Latinoamérica. Los casos acumulados de transmisión perinatal hasta el 31 de marzo del 2011 fueron de 2203 (CENSIDA, Registro Nacional de Casos de SIDA).⁴

Con base en esta incidencia, la infección por el VIH sigue siendo relevante con un potencial de afectación importante para la madre y su hijo.

En su mayoría, las pacientes acuden con diagnóstico y tratamiento a los centros hospitalarios de referencia para llevar su control prenatal; sin embargo, queda un grupo desprotegido, las embarazadas que, carentes de un aparente riesgo, no se realizan ningún estudio de tamizaje y, en general, el ginecoobstetra no les sugiere la toma del mismo, perdiendo la oportunidad de detección del VIH, recibir los esquemas de tratamiento antirretroviral vigentes y de atención integral que incluya la realización de cesárea electiva, se evite la lactancia materna y se proporcione consejería en planificación familiar.^{5,6,7}

Con este programa, el Instituto Nacional de Perinatología se suma a las políticas nacionales que habrán de afectar la transmisión perinatal. Con esta prueba, que es rápida, no invasiva, segura en 98% y de bajo costo se espera sumar experiencias apoyados en las investigaciones nacionales e internacionales, diagnosticando, tratando y previniendo la infección por el VIH-SIDA.

En el Instituto Nacional de Perinatología, la reducción de la transmisión vertical en las pacientes con diagnóstico ha llegado a cero por ciento en los últimos once años.

Si se logra que la comunidad en general, incluida la comunidad médica, tenga acceso a esta información seguramente se logrará disminuir de manera importante la transmisión vertical del VIH-SIDA. En poblaciones con posibilidad económica se dejan de ofrecer las alternativas identificadas, por desconocimiento de los profesionales de la salud y de las usuarias del sistema de salud.⁹

La prevención de la transmisión vertical del VIH-SIDA tiene una relación estrecha con las posibilidades de regular la fecundidad, ejercer la sexualidad libre y con responsabilidad, planificación familiar y la perspectiva de género. Tal como lo plantean los derechos sexuales y reproductivos de la mujer y derecho a los servicios de salud con calidad que faciliten el cuidado integral de la gestación, el parto, el puerperio y la crianza.¹⁰

En la bibliografía existen algunos sondeos realizados en congresos de obstetricia en Centro América que sirven de ejemplo para mostrar cómo entre 60.3 y 72% de los profesionales encuestados no incluían la prueba para VIH-SIDA en la mujer embarazada, aduciendo argumentos de costo, de la necesidad de pedir consentimiento, de carencia de espacios adecuados para hacer la prueba, de no ser parte del protocolo de atención y otros igualmente injustificados. Por desgracia, nueve años después esos pretextos siguen vigentes en muchos centros hospitalarios y de atención de primer contacto.¹¹

La comunidad médica general y especializada aún no tiene conciencia de la importancia de incluir dentro del protocolo de atención la consejería para motivar la aplicación voluntaria de la prueba para VIH-SIDA y el ofrecimiento de las atenciones subsecuentes a la mujer embarazada infectada.

En nuestro país se lograría mucho si las mujeres que piensan embarazarse o están embarazadas fuesen motivadas para hacerse la prueba de VIH-SIDA; seguramente se lograría una reducción significativa de la transmisión vertical, como lo han demostrado los estudios en otros países.¹²

Debemos sumar esfuerzos para lograr que la promoción de la prueba voluntaria para VIH sea parte de las políticas y protocolos de atención ginecoobstétrica en todas las mujeres embarazadas y en quienes tienen proyectado embarazarse. El Colegio Americano de Obstetricia y Gi-

necología ha promovido una campaña para que sus 40,000 afiliados incluyan la prueba para VIH-SIDA como parte de la atención a la mujer embarazada. Incluso, la American Academy of Pediatrics ha señalado una responsabilidad médica y legal para el médico que no haga lo necesario por evitar que un recién nacido se contagie con el VIH.¹³

En México y en América Latina hace falta que las sociedades de Ginecología y Obstetricia también lo hagan. El costo de la prueba es, aproximadamente, de 250 pesos. El resultado se obtiene en 20 minutos, mientras se otorga la consulta. Invitamos a la Federación Mexicana de Colegios de Ginecología y Obstetricia a promover una actitud y una práctica médica en favor de la inclusión de la prueba de VIH-SIDA en la atención de toda mujer embarazada o que pretende embarazarse. A la Secretaría de Salud también le corresponde hacer lo suyo frente a este reto.

CONCLUSIONES

El diagnóstico temprano se realizó con las pruebas rápidas orales. En todos los casos se confirmó con Western-blot. Se les prescribió terapia antirretroviral altamente activa. La prevención de la transmisión perinatal fue del 100%. La aplicación de la prueba en los consultorios de control prenatal reduce las repercusiones en la morbilidad, mortalidad y los costos que implican. El conocimiento de una paciente infectada con el VIH representa seguridad para el personal médico y paramédico que participa en su atención.

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology of HIV in the United States and Canada: Current Status and Ongoing Challenges. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;31:513-514.
- Health and Welfare Canada. Pneumocystis carinii pneumonía in a homosexual male-Ontario. Can Dis Wkly Rep 1982;8:65-68.
- Hall HI, Song R, Gerstle JE III, et al, on behalf of the HIV/AIDS Reporting System Evaluation Group. Assessing the completeness of reporting of Human Immunodeficiency Virus diagnoses in 2002-2003: capture-recapture methods. Am J Epidemiol 2006; 164:391-397.
- Casos acumulados de SIDA por año. Secretaría de Salud, Consejo Nacional para la Prevención y Control del Sida (CONASIDA) Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/Sida. Marzo 31 de 2011 (CENSIDA).www.salud.gob.mx/conasida.
- Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH, cuarta edición, México 2009. Secretaría de Salud, Consejo Nacional para la Prevención y Control del Sida (CONASIDA) Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/Sida (CENSIDA).www.salud.gob.mx/conasida.
- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. May 24, 2010;1-117.
- The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A meta- analysis of 15 cohorts studies. N Engl J Med 1999;340:977-987.
- Benitez G, Medina N, Lombardi A, De Vita S, Valera Y. Cesárea hemostática. Una técnica quirúrgica para reducir la transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana. RFM 2010;29:2.
- Brocklehurst P. Intervenciones para la reducción del riesgo de transmisión vertical de la infección por VIH. En: Biblioteca Cochrane Plus 2006:3. Oxford. Update Software. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- Derechos sexuales y reproductivos de la mujer. 2011:1-6. <http://www.choike.org/nuevo/informes/1110.html>.
- Romero S.L. Sondeo sobre aplicación de prueba para VIH/SIDA en profesionales asistentes al I Congreso Costeño de Gineco-Obstetricia. Santa Marta, 2001. CAC, Centro de Asesoría y Consultoría. Barranquilla, Colombia.
- Nicoll A, Peckerman C. Reducing vertical transmission of HIV in the UK. British Medical Journal 1999;319(7219):1211-1212.
- Stagg EV. Routine prenatal care should include HIV screening. American Medical News 2000;43(23):19.



Los moralistas habitualmente son los que más lejos están del problema... el aborto

“Subjetivos hasta la médula espinal, los seres humanos nos movemos por conjeturas y sospechas, por afectos y repulsiones, por simpatías y antipatías, más que por el análisis frío de datos y resultados.”

Dr. Samuel Karchmer

En 1964, la ciudad de Stanleyville --hoy Kisangani--, en lo que fue hasta 1960 el Congo Belga, fue ocupada por un grupo de rebeldes extremistas, muy salvajes, que se hacían llamar los simbas (leones, en swahili). En esta ciudad y en las regiones cercanas, la suerte corrida por los blancos residentes fue terrible.

Entre la población europea de la zona se encontraban numerosas religiosas católicas, monjas misioneras de diversas órdenes. Muchas de esas mujeres fueron violadas bestialmente por los rebeldes. Pocos meses después, y con la ayuda de paracaidistas belgas, los simbas fueron derrotados y expulsados del Congo. Sin embargo, algo horrendo había ocurrido: muchas de las religiosas quedaron embarazadas.

Esta fue una de las contadas ocasiones en que la Iglesia, al sufrir en carne propia algunas de las tribulaciones del común de los mortales, actuó exactamente como lo hubieran hecho éstos, ya que sin titubear permitió que las religiosas abortaran. Demostrando una vez más la sentencia: en otros, **pecado**, en los propios, **única opción**.

He sentido la necesidad --con todo respeto-- de exponer, estimado lector, mi punto de vista, después de una carrera profesional larga, un punto de vista respetuoso, ya que nunca he estado de acuerdo con la política del avestruz: meter la cabeza entre las “patas” y si a mi no me toca, qué me importa.

El aborto es un problema muy grave, no se trata simplemente de leyes y de aciertos. Se trata de un procedimiento extensamente practicado. El aborto es una realidad social, no puede tratarse con ligereza. Es un problema que involucra profundamente a la mujer y, en consecuencia, debe ser resuelto en la mayoría de las veces por mujeres.

Sabemos, quienes hemos dedicado nuestra vida a la práctica de la medicina, específicamente dentro del campo de la Gineco-Obstetricia y la Medicina Reproductiva, y hemos tratado de entender la psicología de la mujer, y de los hombres con injerencia en un aborto, que éste es un acto difícil y doloroso. Creemos firmemente que sobre el aborto no hay filias, sí hay fobias. Nadie, en principio, está a favor del aborto, no puede existir una polémica, ni siquiera deberían existir leyes que castiguen a los participantes en un aborto. Todos, en principio, estamos en contra del aborto.

Debe señalarse que en la definición de aborto “el producto de la concepción” no se identifica como un ser humano, igualar al producto de la concepción con un ser humano o persona está muy lejos de ser asunto establecido o aceptado por los distintos sectores de la sociedad. Hay varias opiniones al respecto, todas respetables, pero no son más que opiniones; las más importantes se basan en creencias religiosas, posturas filosóficas, observaciones científicas o argumentos políticos. El debate internacional sobre el aborto, siempre ha sido emocional y algunas veces apasionado y, con frecuencia, genera más “calor” que “luz”. La posición, en su momento, del presidente Clinton de Estados Unidos tuvo mucho peso en la población ame-

ricana: Nosotros creemos que el aborto debe ser seguro, legal y excepcional. El aborto, evidentemente, es un hecho doloroso. Por sí mismo, aislado de cualquier circunstancia, es un acto de destrucción; como a toda destrucción, lo envuelve la tristeza, la frustración y el desamparo.

Es evidente que la sensibilidad moral de las personas se está transformando. Hay cuestiones que ya son aceptadas en ciertos grupos y estratos sociales y otras que apenas empiezan a debatirse. Por eso, la tendencia mundial ha sido despenalizar la práctica del aborto y establecer condiciones sanitarias para que las mujeres que deciden interrumpir sus embarazos lo puedan hacer en condiciones médicas adecuadas.

Es evidente que en los diferentes sexenios y momentos políticos, el aborto vuelve a atraer la atención de los medios y del público mexicano. No es que desde la última vez que ocupó los titulares de la prensa el problema haya desaparecido; simplemente, después de generar la habitual andanada de comentarios encontrados, cede su lugar a distintos temas que fueron compitiendo sucesivamente por el interés de la sociedad, gracias a su impacto novedoso o su atracción mórbida. Pero el problema del aborto ha seguido existiendo. No se trata de un delito legal raro, sino que es de una frecuencia tal que si supiéramos las cifras nos sorprenderíamos. Las cárceles no serían suficientes para castigar a tantas ciudadanas y ciudadanos culpables. Sabemos que, al ser un procedimiento prohibido por la ley, los sitios donde se practica el aborto son clandestinos y no ofrecen la seguridad suficiente para garantizar la salud de la mujer, teniendo la misma urgencia generada por la realidad trágica del sufrimiento y la muerte de decenas de miles de mujeres en el mundo que siguen optando por el como la última solución a situaciones incompatibles con su futuro; ni en la controversia persistente y aún no resuelta sobre la legitimidad de considerar al aborto como un delito equivalente al homicidio, creemos que su base más fuerte es puramente política, y ni siquiera de una política nacional de altura y dirigida a promover el bienestar de la mayoría de la población, sino más bien de política rastrera, de intereses puramente partidistas y al margen de los intereses generales del país.

La penalización del aborto y sus consecuencias, el aborto clandestino, con elevado riesgo de complicaciones graves o de muerte para muchas mujeres jóvenes, que no sólo no resuelve el problema sino lo agrava, se ha comparado con la penalización del uso de drogas adictivas,

como la marihuana, cocaína y la heroína, que genera que su tráfico sea clandestino y sus conocidas consecuencias de crimen organizado a nivel internacional, que tampoco resuelve el problema y en cambio crea otros muy graves para la sociedad. En ambos casos las víctimas, o sea la mujer que aborta y el drogadicto, son considerados como delincuentes y castigados por la ley, en lugar de ser vistos como miembros desafortunados de la sociedad, que requieren ayuda moral y consuelo para su situación, y el segundo, tratamiento médico para su enfermedad. Además, tanto la mujer que aborta como el drogadicto eligieron su comportamiento como resultado de su educación y de las influencias ambientales que los rodearon durante su desarrollo como personas que son, en gran parte, responsabilidad de sus respectivos grupos sociales. Si la mujer hubiera tenido información adecuada sobre técnicas anticonceptivas, sobre todo nuestras adolescentes, no se hubiera embarazado sin desearlo y la opción del aborto no hubiera surgido. Si el drogadicto no hubiera cedido a la tentación juvenil de probar todo, manipulado por los traficantes de drogas, no se hubiera transformado en un enfermo y el problema de su tratamiento no hubiera surgido. Pero el hecho es que los dos problemas, el aborto y la drogadicción, forman parte frecuente y dolorosa de la realidad cotidiana, y la manera como la sociedad ha intentado --en el mejor de los casos-- resolverlos es tan absurda e irracional que sólo ha logrado agravarlos.

Cada vez que la despenalización del aborto vuelve a encabezar las noticias en nuestro país, se escuchan las mismas voces disonantes e irreconciliables. La Iglesia y los grupos de fanáticos radicales de derecha que la apoyan y reiteran su oposición absoluta, por razones religiosas; las feministas y los fanáticos radicales de izquierda que las apoyan reafirman su aprobación incondicional por “razones” seculares; los comentaristas registran las dos opiniones como si fueran algo nuevo y ofrecen “sendas” interpretaciones y, a veces, algún político sugiere que mejor no se hable del asunto porque contribuye a dividir al país. La atención en el problema se mantiene durante un tiempo variable, hasta que aparece otra noticia que la desvía, como un asesinato político, terrorismo, unas elecciones para gobernador, devaluación del peso, o la corrupción endémica de nuestro país, etc. La vida sigue su curso, sin que el problema haya sido resuelto, y todos los días muchas mujeres “jóvenes” arriesgan su vida y su libertad para liberarse de un embarazo no deseado

poniéndose en manos sucias e incompetentes de parteras y abonadores clandestinos. Muchos, despectivamente, sin que esté de acuerdo con la superficialidad del comentario, dicen que mucha gente retrógrada “defiende células y deja morir seres humanos”.

Creo firmemente que lo sucedido ahora en nuestra nación y en el mundo entero, en relación con el aborto clandestino y sus consecuencias, es de una gravedad sin límites y debemos alzar la voz por una solución discutida, honesta, abierta, sin fanatismos, etc., para detener esa mancha de grasa incitada por corrientes de pensamiento absolutista y fanático; parecen más camisas negras o cabezas rapadas. Cuidado...

Reconocer este dilema implica para los legisladores una toma de posición al margen de sus creencias personales, hay que luchar por lograr cambios sociales (Educación) acordes con una aspiración común; la reducción del sufrimiento humano. Un aspecto decisivo es no imponer un criterio moral, sino establecer condiciones que permitan informar a la mujer y su pareja en la toma de su decisión.

Por eso la discusión sobre la despenalización del aborto está cargada de emociones que nublan los argumentos. El “horror” de un acto de destrucción impulsa a muchas personas de buena fe a condenarlo sin restricciones, sobre todo aquellos que están lejos del problema. Los argumentos contra el aborto se revisten de palabras emotivas: “respeto a la vida”, “asesinato”, “derecho a vivir” cuyo impacto emocional impulsa a aceptarlos sin analizar su alcance. Pero la búsqueda de la verdad requiere de algo más que nobles arrebatos; sobre todo cuando constituye una de las causas de muerte materna en nuestro país y en el mundo subdesarrollado. La buena fe exige examinar con fría serenidad la fuerza de los argumentos. Intentémoslo.

Ante todo ¿de qué se trata? Lo que está en discusión no es el carácter de este hecho doloroso, sino sólo si debe o no ser castigado por el Estado. No hay un criterio seguro, de base científica, para determinar cuándo comienza la vida humana. Los criterios varían. Por consiguiente, en un país democrático, se supone, cada quien tiene que atenerse a su propio juicio acerca de cuál es el más razonable. Personalmente, como médico, me parece el más razonable, y aún el más estricto, el que admite que la persona comienza cuando el sistema cerebral cortical se ha desarrollado. Pero éste es un juicio personal que no tengo derecho a imponer a nadie y nadie tiene el derecho a imponerme

el suyo. Porque, en este punto, no hay un saber objetivo.

Si no hay un criterio comúnmente aceptado sobre este punto, es claro que el Estado no puede imponer ningún criterio y está obligado a respetar el de cada persona. No tiene, pues, ninguna justificación para imponer el calificativo de “crimen” al aborto. Éste es un juicio que compete a cada individuo.

Penalizar el aborto es imponer a la razón de los ciudadanos, en un país constitucionalmente “laico” una definición de “persona humana” que no está avalada por ningún saber científico ni por ningún sistema ético universalmente aceptado. Atenta, pues, aunque cueste trabajo aceptarlo, contra la libertad de pensamiento y contra el derecho de cada quien a dirigir “su vida” en forma autónoma.

Calificar o no de “crimen” al aborto es competencia de la conciencia individual. Si no existen criterios universalmente aceptados en esta materia, ¿cuál alternativa es mejor? Penalizar el aborto implica conceder al Estado el privilegio exclusivo de decidir sobre un asunto de moral y atentar contra los derechos de las mujeres para imponerles su criterio (habitualmente por los hombres). Despenalizar el aborto no implica justificarlo, menos fomentarlo, ni obligar a nadie. Implica sólo respetar la autonomía de cada ciudadano para decidir sobre su vida, respetar tanto a quien juzga que el aborto es un “crimen” como a quien juzga lo contrario. En un caso tan controvertido, ¿cuál es la actitud más razonable? Desde luego no la intolerancia. Habitualmente el más moralista es el que está más lejos del problema, repito.

Para los que hemos vivido una profesión médica, y de nuestra especialidad, cerca de los problemas de nuestras mujeres y de México, estamos convencidos que este tema que nos ocupa es muy difícil y “peliagudo”. Creo profundamente en mi propia e inalienable matemática moral en todas las acciones de mi existencia. Es lo que se llama conciencia, la que avisa del bien y del mal y nunca aparece “el infierno tan temido” capaz de detener lo que el corazón ha decidido. Todo esto ha motivado a expresar mi opinión. ¡No puede ser! que todo siga igual. No es la excomunión ni el fanatismo recalcitrante lo que la mujer que aborta necesita en este nuevo siglo.

Después de haber sido testigo (y comentarista) de varios episodios del ciclo, interés, intenso-olvido temporal del problema del aborto en nuestra sociedad, he llegado, a veces, a la conclusión de que no tiene solución. Mientras el “homo sapiens” siga siendo un animal racional que se

mueve mucho más en función de sus emociones que de su inteligencia, de sus tradiciones que de la realidad en que vive, y siga creyendo que todos los otros miembros de su misma especie, incluyendo a sus hijos, deben creer lo que él cree y vivir como él vive, el problema del aborto y muchas otras cosas no tendrán solución.

La equidad de género, tan propugnada en las campañas presidenciales, se tambalea; doloroso retroceso, las decisiones se retiran de las manos femeninas y se cuestiona la libertad de las mujeres con su cuerpo. Los números no pueden ser más claros; cientos de mujeres mexicanas mueren anualmente debido a las condiciones en que se practican --clandestinidad morta-- los abortos. Si las mujeres pueden elegir presidentes, diputados y senadores ¿por qué no pueden elegir sobre su maternidad? Miles de mujeres arriesgan su vida en abortos clandestinos. Todas deberían tener el derecho a decidir. La realidad, sólida, es ineludible. Y eso, sin duda alguna, está más allá de consideraciones religiosas o intereses políticos. Sin embargo, a pesar del sufrimiento, la añeja polémica se seguirá repi-

tiendo. Es cierto que todo nuestro conocimiento humano es imperfecto y permanecerá imperfecto para siempre; sin embargo, es perfeccionable infinitamente. Por ello, la ciencia representa nuestra mejor esperanza para un futuro más brillante. Si la supervivencia humana es un efecto del progreso, debemos calificar el verdadero progreso, el que además de científico, tiene que ser, en esencia, ético y social, que lo que verdaderamente cuenta como avance para la dignidad de las personas.

Después de calmarme, les digo que no estoy de acuerdo. No es mi carácter. ¿Cuántos siglos más continuarán estas posturas intolerantes y fanáticas?

Dr. Samuel Karchmer K

*Director Médico, Hospital Ángeles Lomas
Director del Centro Especializado para la Atención
de la Mujer, Hospital Ángeles Lomas
Profesor Titular del Curso de Especialización en
Ginecología y Obstetricia, Unidad de Postgrado,
Facultad de Medicina, UNAM*

Hace 55 años

*Anoxia fetal y traumatismo craneoencefálico. Punto de vista del anestesiólogo**

Dr. Feliciano ALVAREZ-SILVA
Del Hospital Infantil
México, DF

DEFINICIÓN

La anoxia es la disminución de la cantidad normal de O₂ en los tejidos. En rigor, el término hipoxia es más científico, puesto que la anoxia es incompatible con la vida. Sin embargo, por costumbre, usaremos el término señalado en primer lugar. Pero la anoxia según señala acertadamente Van Slyke, no sólo detiene la maquinaria, sino que rompe sus piezas; esto es, que algunas veces cuando no provoca la muerte, determina serias secuelas neurológicas.

Nos referimos fundamentalmente a la anoxia fetal sin que por eso hagamos caso omiso de la anoxia del recién nacido.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Conviene señalar algunos signos y síntomas que puedan permitir al Obstetra y al Anestesiólogo determinar cuándo aparecen los primeros cambios.

Estos signos y síntomas son de diferente naturaleza y pueden ser:

1. *Signos directos de origen fetal*, correspondientes a lo clásicamente denominado “sufrimiento fetal en el útero”, que aparecen desafortunadamente cuando el proceso anóxico se halla avanzado.

2. *Signos indirectos de origen materno*, indicando simplemente la posibilidad de anoxia inminente o una condición de anoxia dudosa.

1. Signos fetales directos.

- a) modificaciones de los sonidos cardiacos.
- b) taquicardia. La taquicardia fetal ocurre frecuentemente y no corresponde generalmente a sufrimiento fetal.
- c) bradicardia y arritmia. La disminución de la frecuencia por abajo de 100 con variaciones hasta de 40 por minuto, pueden ser consideradas como manifestaciones de anoxia en el útero.

1. Signos fetales

Cuando las condiciones etiológicas productoras de anoxia no sean las de un bloqueo mecánico o funcional, a la transferencia de los gases maternos, a la circulación fetal, la oxigenoterapia materna efectuada con aparato con circuito cerrado bajo presión, con un alto porcentaje de oxígeno, provoca muchas veces el que los sonidos cardiacos regresen a la normalidad.

Este interesante fenómeno que nos obliga a considerar en la terapéutica del parto prolongado y difícil la necesidad de la aplicación de oxígeno, tiene su explicación fisiopatológica en que el feto puede tomar oxígeno plasmático de la madre, el cual ha sido aumentado seis a siete veces por la oxigenoterapia. Estos hechos son confirmados por los resultados obtenidos por Walker, quien aplicando oxigenoterapia por una a cuatro horas después de la mo-

* Reproducido de Ginecol Obstet Mex 1957;12(1):33-36

dificación de los sonidos cardiacos en cuatro pacientes con parto difícil, encontró en recién nacido extraído por medios artificiales, que la concentración de oxígeno en las arterias y venas umbilicales era más del doble que los niveles observados por el mismo autor en casos en los que no se empleó oxigenoterapia.

2. Descarga de meconio

a) Descarga de meconio

La significación del color del líquido amniótico es bien conocida, pero es necesario hacer hincapié en lo relativo de este signo.

b) Frecuencia del pulso

La taquicardia en la madre, persistente y que exceda en una frecuencia de 100, sin que existan otros factores que puedan provocarla (contracción uterina), generalmente se acompaña de modificaciones de los sonidos fetales y cardiacos indicando anoxia.

c) Hipotensión permanente

d) Disminución de la temperatura cutánea

e) La cianosis

A este respecto, deberemos enfatizar que en las enfermas anemiadas seriamente, puede existir anoxia sin cianosis por la disminución de la cantidad de su hemoglobina circulante.

MANEJO TERAPÉUTICO

Es necesario hacer hincapié que en el momento no tenemos signos clínicos que nos permitan reconocer cuándo ha pasado una anoxia de reversible a irreversible. Antes del nacimiento los signos clásicos de sufrimiento fetal, probablemente indiquen el fin y no el principio del proceso fisiopatológico de la anoxia. Ya que los resultados de la terapéutica dependen en última instancia de la presencia o ausencia de lesiones orgánicas o funcionales del cerebro, sería de la mayor importancia reconocer condiciones que indiquen anoxia reversible con objeto de efectuar profilaxis. Excepto en casos raros en los cuales puede afirmarse con certeza la existencia de la anoxia (prolapso del cordón umbilical, anemia o cardiopatía en la madre, desprendimiento prematuro en la placenta), es excepcional reconocer la anoxia en periodo temprano.

La oxigenoterapia es completamente infectiva en niños cuya anoxia se encuentra asociada con lesiones orgánicas de los centros nerviosos respiratorios.

Debemos razonar que si el feto es capaz de obtener oxígeno por un metabolismo anaeróbico, esto nos puede servir en el tratamiento para proporcionar al niño suficiente cantidad de glucosa para que pueda en un momento dado utilizarla.

La observación de ciertas reglas simples tanto por el Obstetra como del Anestesiólogo, pueden contribuir a la disminución de los factores que pueden crear o agravar anoxia; así, al primero corresponde disminuir la duración del parto en las distocias y al Anestesiólogo una adecuada analgesia durante el parto.

Con respecto a esta rama de la Anestesiología, la tendencia actual es a la subespecialización por la gran importancia que ha adquirido.

Señalaremos brevemente algunas modalidades de ella.

El manejo psicológico del paciente tal como la de cualquier paciente quirúrgico, es de capital importancia. La enferma debe sentir que su seguridad puede confiarla plenamente a su Obstetra, su Pediatría y su Anestesiólogo. Este equipo humano debe permanecer constantemente junto a la enferma ya que esto tranquiliza extraordinariamente a la misma. Es necesario hacer hincapié que se trata de un trabajo de conjunto y que estos especialistas deben conocerse mutuamente para obtener resultados de la mejor calidad.

Todos los agentes anestésicos y analgésicos, implican cierto riesgo, por lo tanto, su administración debe ser cuidadosamente meditada y su técnica hábilmente aplicada.

Todos los agentes anestésicos y analgésicos usados no importa cómo y en qué dosis, tienen algún efecto sobre el feto aunque en grado distinto. Todos los agentes varían en su seguridad relativa dependiendo ésta de la habilidad de la persona que los administre.

Anestesia general. En el Consensus Mundial de las opiniones de Obstetras y Anestesiólogos, ocupa un 25 a 30% de los casos.

Implica una medicación anestésica simple con muy pocos depresores y la aplicación de atropina y escopolamina necesariamente. Deberá ser administrada por un médico especializado que conozca los requerimientos de la madre y el feto y que forme parte del equipo Obstetra-Pediatra-Anestesiólogo.

En el parto prematuro, existe contraindicación absoluta para los agentes anestésicos y analgésicos y aquí la indica-

ción principal de la anestesia local o la intra o extradural. Además de esta contraindicación, todos los productos hipóticos y la enferma con estómago lleno u ocupado ya que este es el principal motivo de accidentes. Examinaremos brevemente las principales drogas y agentes anestésicos y analgésicos usados en la actualidad.

El cloroformo, balsoformo y cloruro de etilo no deben emplearse.

El protóxido de nitrógeno en concentraciones de 80% con oxígeno al 20% en inhalaciones breves produce buena analgesia y poca depresión fetal.

El vineteno administrado durante el periodo de expulsión por breves momentos, produce muy pocos casos de asfixia.

El ciclopropano, anestésico que junto con el protóxido son los menos tóxicos de los inhalantes; utilizado en concentraciones del 6 al 8% en periodos cortos, no deprime al feto, permite una amplia oxigenación, es el anestésico de elección en una enferma chocada, produce una inducción agradable y una recuperación rápida. En planos profundos produce depresión fetal.

El trilene administrado por periodos cortos no mayores de 20 minutos, produce poca depresión sobre el feto, pero en periodos más prolongados, su administración provoca asfixia grave.

El éter en inhalaciones intermitentes produce escasa depresión respiratoria del feto, pero cuando se lleva la anestesia al tercer plano con duración de 5 a 10 minutos, da un 15% de asfixia grave y si dura más de 15 minutos el 35%.

Los barbitúricos endovenosos son los que más deprimen al feto, dosis fuertes modifican las contracciones uterinas prolongando el parto.

Los barbitúricos orales producen en dosis comparables depresión del centro respiratorio fetal.

La morfina produce depresión respiratoria muy acentuada.

El demerol en dosis fuertes produce depresión o cuando es administrado por vía intravenosa rápidamente.

La clorpromazina no produce depresión fetal, pero ya que potencializa las demás drogas todas ellas depresoras, puede, actuando con éstas, provocar una depresión aún mayor.

El nalin o nalina administrado junto con su antagonista el orfán así como el viadril, se encuentran en estudio.

Los curares sintéticos no deprimen al feto y se cree que no atraviesan la barrera placentaria o lo hacen en pequeña cantidad y después de 20 minutos.

El fenérgán no se ha comprobado que provoque depresión respiratoria fetal.

Los antiespasmódicos, atropina, escopolamina, papaverina, gevelina, etc., no deprimen al feto.

La anestesia intra y extradural. Ocupa el 60% de los métodos de analgesia en obstetricia, aumenta la incidencia del uso del fórceps.

Fundamentalmente los procedimientos extradurales o peridurales y los subaracnoideos o espinales.

Por su facilidad técnica, su seguridad, se usan con más frecuencia que los procedimientos extradurales. Fundamentalmente la raquia en silla de montar, raquia hiperbárica con 6 a 8 mg de pontocaína en uno a dos centímetros de suero glucosado al 10% aplicada con aguja fina número 26 ó 27.

Este procedimiento es el de elección en la parturienta con estómago lleno o fuertemente sedada, en el parto prematuro por la relajación perineal tan extraordinaria que produce sin depresión fetal, en la paciente cardíaca grávida, en la primípara asimismo o por la relajación perineal, en las mujeres que desean tomar parte en la experiencia del nacimiento, es la anestesia de elección en la cesárea. No provoca náuseas ni vómitos. El inconveniente principal es la cefalea. Es indispensable el uso de una medicación preanestésica correcta.

Contraindicaciones:

1. Que la paciente no la acepte.
2. Trabajo de parto pobre o irregular.
3. Presentación alta.
4. Dermatitis alrededor del área de inyección.
5. Trastornos anatómicos de la columna.

La anestesia extradural. Por dosis únicas, por método fraccionado, es una excelente analgesia. Toma cierto tiempo para efectuarla, no es fácil técnicamente y sus resultados no son seguros; sin embargo, en manos experimentadas sus resultados en riesgos son muy graves, debe ser completamente satisfactorios.

La anestesia local. Puede efectuarse junto con una buena medicación preanestésica y es necesario señalar en este tipo de anestesia que debe explicársele a la paciente lo que se le va a hacer. Esta recomendación es común a

todos los métodos de analgesia o anestesia. Señalaremos brevemente que habiendo obtenido la confianza de la paciente, los resultados serán mejores. En esto se basa el método de Read, el cual no elimina el dolor sino el miedo a sentirlo.

El anesthesiólogo moderno deberá dominar todos estos métodos para ofrecer en un momento dado el más adecuado a cada paciente. Cada paciente deberá ser evaluada y tratada individualmente, desechándose los procedimientos y dosis de rutina. Estas dosis deberán ser las mínimas

más efectivas posible. El Anesthesiólogo deberá mantener una vigilancia estricta de los efectos de las drogas en la parturienta, deberá reconocerse si coexisten otros factores y modificar las técnicas o agentes de acuerdo con ellas.

La individualización de procedimientos requiere amplios conocimientos y dominio de todas las técnicas para proporcionar al paciente, en un momento dado, la mejor de ellas; además, experiencia, sentido común y dedicación a esta rama de la anestesiología que exige especialización.



La credibilidad de la bibliografía médica hispana

Carlos Quesnel García Benítez*

Uno de los grandes conflictos actuales es la poca credibilidad que tiene la bibliografía médica latinoamericana. El solo hecho de pensar que está escrito en español es sinónimo de mala calidad, de mentiras y engaños o, simplemente, una repetición de un artículo publicado en el idioma de la credibilidad y de la verdad absoluta, que es el inglés.

Todos los días escuchamos ponencias en foros nacionales y vemos con tristeza que no existen referencias nacionales; a veces solo en forma breve se llegan a referir, pero nos quedamos sorprendidos ante la avalancha de datos de la bibliografía en inglés. No se diga cuando los maestros invitan a la redacción de un texto o artículo, nuestra bibliografía también está en inglés y no existe la mínima en español. ¿Por qué a los científicos, académicos y maestros de habla hispana no les damos crédito y corremos ante

pequeños profesores de habla inglesa a los que hacemos caravanas y queremos conversar e intercambiar ideas, aunque no sean de alta calidad? El desprecio a nuestra lengua y a nosotros mismos es lo que ha hecho, entre otras cosas, que estemos estancados en lo académico y en lo científico.

Hoy en día, cuando las fronteras son mas virtuales, cuando la tecnología nos invade, el español está siendo invadido con tecnicismos, muchos de ellos incomprensibles. Por esta razón hoy es necesario emprender una lucha por la credibilidad de lo nuestro y darle tanto o más credibilidad que lo que está escrito en inglés que, por ser así es confiable, seguro y verdadero.

¿Por qué hoy la bibliografía en inglés se traduce al español? Porque somos una gran población a la que le puede vender y fácilmente compra objetos sin valor.

* Vicepresidente del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia



Instrucciones para los autores

1. Los artículos deben enviarse, preferentemente, mediante correo electrónico o entregarse en las oficinas de la revista en original impreso y archivo electrónico en CD marcado con el título del trabajo. Anexar el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.nietoeditores.com.mx. Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.
2. El manuscrito comprende:
 - 2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro Titular o Emérito de tal cual institución, Academia o Sociedad), dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado y código postal), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
 - 2.2. **Resumen.** El resumen es la parte medular del artículo porque es la más leída, por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés.
 - 2.3. **Palabras clave,** en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
 - 2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el **Objetivo** del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los **Resultados**.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

- 2.5. **Figuras y cuadros.** Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.
- 2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.
- 2.7. Pueden incluirse agradecimientos.
3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.
4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).

Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".

5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.
7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe

Instrucciones para los autores

registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación “insertar referencia” del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, si se permite la expresión “en prensa” cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como “observaciones no publicadas”. Cuando en una referencia los autores sean más de **cinco** se consignarán los primeros cuatro y el último seguido de la palabra *y col.* o *et al* (si es en inglés).

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfäller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Volgestein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill, 2002;93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996 (consultado 2007 Feb 1). Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>.

Artículos de revistas en internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 (Actualizado 2006; consultado en 2007 Feb 23). Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO: _____

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES: _____

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

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

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

LUGAR: _____ FECHA: _____