GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Contenido

Vol. 69, Junio 2001

213 **Utilidad de la prueba sin estrés en la preeclampsia**

Dr. Juan Fernando Romero Arauz, Dra. Alma Lina Lara González, Dr. Julio César Ramos León, Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente

El objetivo del estudio fue evaluar la utilidad de la prueba sin estrés (PSS) en pacientes con preeclampsia. Se incluyeron embarazos de 28 semanas o más complicados con preeclampsia, a los que se les efectuó una PSS 24 horas antes de la resolución de la gestación. Se analizaron 147 pacientes con preeclampsia leve y 103 con preeclampsia severa. No hubo ningún caso de óbito. La sensibilidad y el valor predictivo positivo de la PSS fueron bajos, tanto para la forma leve como para la severa. La especificidad y el valor predictivo negativo fueron altos para ambos grupos. Se concluye que la PSS es una prueba preparto importante, sin embargo, debido a su baja sensibilidad no debe ser usada como única prueba de vigilancia fetal.

218 **El factor de crecimiento transformante-α (TGF-α) y el factor de crecimiento epidermoide (EGF) en el síndrome de ovarios poliquísticos: posible papel en la disminución de los mecanismos apoptóticos en el folículo**

Dr. José Antonio Morales González, Dr. José Gutiérrez Salinas, Dr. Jaime Paz Avila, Dr. Luciano Francisco Sauceda González y Dr. José Luis Montes Balderas

El conocimiento en la regulación de las funciones del ovario se ha extendido del concepto clásico de la regulación endocrina por hormonas sexuales y gonadotropinas al conocimiento de regulación intraovárica, por medio de factores parácrinos y autócrinos. El crecimiento folicular y la esteroidogénesis es regulada principalmente por las gonadotropinas (hormona folículo estimulante, FSH; y la hormona luteinizante, LH) y los esteroides. Por otra parte, últimamente han aumentado las evidencias que revelan que los factores de crecimiento intraováricos juegan un papel importante en la modulación de los efectos de las gonadotropinas en las funciones del ovario.

227 **Tamizaje de cáncer cervicouterino en trabajadoras de la salud. Un análisis comparativo con derechohabientes**

Lic. en Enfermería María Guadalupe Alvarez-González, Lic. en Enfermería Lorenza Cernas-Reyes, Dr. Carlos Enrique Tene Pérez, Dr. Benjamín Trujillo-Hernández

El objetivo del estudio fue describir la proporción de práctica de tamizaje para CaCU y características epidemiológicas a fin de comparar estas variables, mediante un estudio transversal analítico que describe los resultados de una encuesta aplicada a derechohabientes y trabajadoras de un hospital seleccionadas en forma aleatoria. Los resultados permiten concluir que las trabajadoras se realizan el tamizaje para CaCU en mayor proporción que las derechohabientes. Los motivos para no someterse al tamizaje son similares entre ambos grupos.

233 **Correlación de dos fórmulas para calcular insulinorresistencia**

Ma. Lourdes Padrón Martínez, Imelda Hérnandez Marín, Roberto Cervera-Aguilar, Aquiles R. Ayala

El objetivo del estudio fue evaluar la correlación entre dos fórmulas (fórmula 1: glucosa/insulina; fórmula 2: glucosa x insulina/22.5) para valorar insulinorresistencia. Se midió glucosa e insulina (autoanalizador y radioinmunoanálisis respectivamente) en 66 mujeres (edad 18 a 66 años) con diagnóstico presuncional de resistencia a la insulina. Mediante el empleo de dos fórmulas aritméticas se determinó la presencia de resistencia a la insulina en 73% de pacientes estudiadas aunque con proclividad para resistencia a la insulina; la correlación entre las dos fórmulas utilizadas fue significativa. Se registró también un elevado índice de asociación de resistencia a la insulina con obesidad, infertilidad, hiperandrogenismo y dislipidemias.

239 **Conocimientos y prácticas anticonceptivas en adolescentes embarazadas**

Dr. Luis Alberto Villanueva, Dr. Ranulfo Campos, Psic. María del Milagro Pérez-Fajardo

El objetivo de este trabajo es describir el conocimiento y los antecedentes en el uso de métodos anticonceptivos entre 100 adolescentes embarazadas. Se demostró que en la mitad de los casos no se realizaron prácticas anticonceptivas en su primera relación sexual por ignorar los tipos de métodos o su forma de uso. Resalta la importancia de brindar información sobre sexualidad y el uso de métodos anticonceptivos en las adolescentes embarazadas, como un factor decisivo en espaciar el siguiente embarazo.

243 **Epidemiología del cáncer de cérvix en Latinoamérica**

Dr. Arturo Novoa Vargas, Dr. Alonso Echegollen Guzmán

El cáncer del cérvix uterino (CaCu) en la mujer de Latinoamérica es un problema grave de salud, que ocupa por incidencia y mortalidad el primer lugar en las mujeres de edad productiva. Las campañas de detección oportuna de cáncer (DOC) no han mejorado la supervivencia, por lo que existe un alto porcentaje de mujeres en etapas avanzadas de la enfermedad. La población hispana que radica en el sur de Estados Unidos y de Centroamérica ha incrementado notablemente las cifras hasta tres veces la incidencia y la mortalidad por CaCu. Las bajas coberturas de la pesquisa del CaCu en la población latinoamericana con nivel económico bajo, la sobrepoblación, la desnutrición y la falta de educación sexual a los grupos de alto riesgo, son las principales causas de falla para mejorar la supervivencia.

HACE 55 AÑOS

247 **Histopatología General de las Endometriosis**

Dr. Tomás Perrín

Se reproduce textual el artículo publicado en el primer volumen de la Revista Ginecología y Obstetricia de México.

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Contents

Vol. 69, Junio 2001

213 **Utility of nonstress test (NST) in preeclampsia**

Dr. Juan Fernando Romero Arauz, Dra. Alma Lina Lara González, Dr. Julio César Ramos León, Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente

The purpose of this study was to evaluate the utility of the nonstress test (NST) in preeclampsia. Criteria for inclusion in this report comprised pregnancies complicated by preeclampsia of longer than 28 weeks of gestation delivered 24 hours of final NST. 250 patients with preeclampsia were analyzed (147 with mild and 103 with severe disease). They were no stillbirths. Sensitivity of the NST was low ranged from 39 % (mild preeclampsia) to 63 % (severe disease). Its positive predictive value was equally low (66 and 45 %) respectively. Specificity was quite high in both groups. Its negative predictive value was 73% for mild disease and 78 % for severe preeclampsia. The NST is an important test in antepartum care but based on its low sensitivity should not be considered as a stand alone test.

218 **Effects of transforming growth factor-α (TGF-α) and epidermal growth factor (EGF) in polycystic ovaric syndrome on follicle apoptosis**

Dr. José Antonio Morales González, Dr. José Gutiérrez Salinas, Dr. Jaime Paz Avila, Dr. Luciano Francisco Sauceda González y Dr. José Luis Montes Balderas

Knowledgement on ovary function regulation is advancing. Classic concept about endocrine regulation by sexual hormones and gonadotrophin has turning to an hypothesis: autocrine and paracrine factors as intra-ovarian regulators. Follicular growth and steroidogenesis are mainly driven by follicle stimulating hormone (FSH), luteine hormone (LH) and steroids. On the other hand, the presence of intra-ovarian growth factors have an important role in modulation of gonadotrophin effects on ovarian functions. The influence of this factors on follicle growth are described.

227 **Cervical cancer screening test in health workers and insured women in a health institution. A comparative analysis**

Lic. en Enfermería María Guadalupe Alvarez-González, Lic. en Enfermería Lorenza Cernas-Reyes, Dr. Carlos Enrique Tene Pérez, Dr. Benjamín Trujillo-Hernández

The objective was to compare epidemiological characteristics and proportion of participation in a cervical cancer screening program in both, health-care professionals and insured on a health institute's women (Group A and Group B respectively) through questionnaires applied to both groups. Reasons for not attendance to screening test were indolence and not enough time by the two groups, A and B, respectively. The proportion of attendance to cervical cancer screening is higher in health-care professionals than in insured on a health institute's women. The causes for not attendance to screening are the same in both groups.

233 **Correlation of two formulas to estimate insulin resistance**

Ma. Lourdes Padrón Martínez, Imelda Hérnandez Marín, Roberto Cervera-Aguilar, Aquiles R. Ayala

The estimation of insulin resistance is of clinical importance and we seeked to evaluate the correlation between two formulas (formula 1: glucose/insulin; formula 2: glucose x insulin/22.5) for its assessment. Glucose and insulin was measured to 66 females (age 18 - 66 years) in whom IR was suspected. Using two arithmetical formulas we determined the presence of IR in 73% of patients studied albeit with proclivity to IR; the correlation between the two formulas was significant. A high association of obesity, infertility, hyperandorogenism and dyslipidemias with IR was also observed.

239 **Contraception practice and aknowledgement in pregnant adolescents**

Dr. Luis Alberto Villanueva, Dr. Ranulfo Campos, Psic. María del Milagro Pérez-Fajardo

The purpose of this article is to describe the knowledge and the background in the use of contraceptive methods in 100 pregnant adolescents. In our study it was showed a lack of knowledge regarding the methods during the first sexual intercourse in the half of cases. It is very important for pregnant adolescents to have access to sex education including the use of contraceptive methods. This, in turn, should impact positively to postpone the next pregnancy.

243 **Cervical cancer epidemiology in Latin America**

Dr. Arturo Novoa Vargas, Dr. Alonso Echegollen Guzmán

Uterine cervical cancer in Latin American women is a serious health problem. It is the first cause of death among women in their productive years. The programs of early detection haven't improved the survival rates, and so, there is a high prevalence of women with advanced stages of the disease. Hispanic people living in Southern of USA and Central America have an important increase up to three-fold the incidence and mortality attributable to cervical cancer. Poor coverage of cervical cancer detection in Latin American women, low income, population overgrowth, malnutrition and poor sexual education among high risk groups, are the main reasons that threatens survival.

55 YEARS AGO

247 **General Histopathology in Endometriosis**

Dr. Tomás Perrín

This is a reprint of the original article from Volume I of Ginecología y Obstetricia de México.

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Utilidad de la prueba sin estrés en la preeclampsia

■ Dr. Juan Fernando Romero Arauz,[1] Dra. Alma Lina Lara González,[1] Dr. Julio César Ramos León,[1] Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente[2]

■ **RESUMEN**

Introducción. La preeclampsia es una causa importante de morbimortalidad perinatal, por tanto, es necesario dentro del manejo integral una adecuada vigilancia fetal. ***Objetivo.*** Evaluar la utilidad de la prueba sin estrés (PSS) en pacientes con preeclampsia. ***Materiales y método.*** Se incluyeron embarazos de 28 semanas o más, complicados con preeclampsia, a los que se les efectuó una PSS 24 horas antes de la resolución de la gestación. La población estudiada se dividió en dos grupos: preeclampsia leve y severa, agrupándose cada uno de acuerdo a las semanas de gestación en 28 - 31, 32 - 34 y ≥ 35. El resultado perinatal adverso fue definido por la presencia de líquido amniótico meconial, oligohidramnios, Apgar menor de 7 a los 5 minutos en gestaciones mayores de 34 semanas, restricción del crecimiento intrauterino y muerte perinatal. ***Resultados.*** Se analizaron 147 pacientes con preeclampsia leve y 103 con preeclampsia severa. No hubo ningún caso de óbito. La sensibilidad de la PSS fue baja, tanto para la forma leve (39%), como para la severa (63%). El valor predictivo positivo fue igualmente bajo (66 y 45%, respectivamente) en ambos grupos. La especificidad y el valor predictivo negativo fueron altos para el grupo de preeclampsia leve (89 y 73%) y severa (64 y 78%), respectivamente. ***Conclusiones.*** La PSS es una prueba preparto importante, sin embargo, debido a su baja sensibilidad no debe ser usada como única prueba de vigilancia fetal.

Palabras clave: preeclampsia, prueba sin estrés

(Romero Arauz JF. *et al.* Utilidad de la prueba sin estrés en la preeclampsia. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 213)

■ **ABSTRACT**

Introduction. *Poor perinatal outcome in patients with preeclampsia has been reported. This significant risk reinforces the importance of fetal evaluation.* ***Objective.*** *The purpose of this study was to evaluate the utility of the nonstress test (NST) in preeclampsia.* ***Study design.*** *Criteria for inclusion in this report comprised pregnancies complicated by preeclampsia of longer than 28 weeks of gestation delivered 24 hours of final NST. The study population were divided into mild and severe preeclampsia. Each of the latter two groups was further subdivided into three subgroups by gestational age at 28—31, 32—34 and > 35 weeks. Measurements of adverse perinatal outcome included meconium staining, oligohydramnios, five-minute Apgar score less than 7 beyond 34 weeks of gestational age, intrauterine growth retardation, and perinatal death.* ***Results.*** *A total of 250 patients with preeclampsia were analyzed, among these 147 with mild and 103 with severe disease. There were no stillbirths. Sensitivity of the NST was low ranged from 39% (mild preeclampsia) to 63% (severe disease). Its positive predictive value was equally low (66 and 45%) respectively. Specificity was quite high in both groups (89 and 64%). Its negative predictive value was 73% for mild disease and 78% for severe preeclampsia.* ***Conclusion.*** *The NST is an important test in antepartum care but based on its low sensitivity should not be considered as a stand alone test.*

Key words: preeclampsia, nonstress test (NST)

(Romero Arauz JF. *et al.* Utility of nonstress test (NST) in preeclampsia. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 213)

Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" IMSS. Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo
[1]Médico adscrito, [2]Jefe del Servicio

La prueba sin estrés (PSS) se ha convertido en la prueba primaria más usada para evaluar el bienestar fetal.[1,2] Desde su introducción y disponibilidad hace 30 años se ha asociado con una disminución de la morbimortalidad perinatal.[2,3] El origen racional del uso de la monitorización de la frecuencia cardiaca fetal fue servir como una prueba de detección para el reconocimiento de la asfixia en etapas iniciales que permita una intervención obstétrica oportuna que evite daño cerebral y muerte fetal inducida por asfixia.[4]

Las indicaciones para realizar esta prueba incluyen pacientes con riesgo de compromiso fetal intrauterino. Dentro de éstas se encuentran gestaciones de alto riesgo como trastornos hipertensivos, diabetes mellftus, cardiopatías, nefropatías, colagenopatías, embarazo prolongado, hipomotilidad fetal, entre otros.[3]

Se ha informado que la PSS tiene una sensibilidad de 45% a 55%, especificidad > de 90%, con un valor predictivo positivo de 30-50%, y valor predictivo negativo de 95% en embarazos de alto riesgo.[1-5] Posterior a una PSS reactiva existe el riesgo de muerte fetal dentro de una semana de 4 a 5 por mil pacientes estudiadas.[6] La preeclampsia complica de 6 a 8% de las gestaciones y constituye una causa importante de morbimortalidad materna y perinatal.[7,8] Este síndrome se asocia con una tasa elevada de mortalidad fetal, por lo tanto, es necesaria una adecuada vigilancia fetal para la prevención y disminución de la morbimortalidad perinatal.[10] El propósito del presente estudio fue evaluar la utilidad de la PSS en pacientes complicadas con preeclampsia leve y severa.

■ MATERIALES Y MÉTODO

Se efectúo un estudio prospectivo del primero de enero de 1997 al 30 de enero de 1999 en el Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del IMSS en el Servicio de Complicaciones Hipertensivas del Embarazo. Los criterios de inclusión fueron embarazos de 28 semanas o mayores de acuerdo a fecha de última menstruación complicados con preeclampsia, a los que se les realizó una PSS 24 horas antes de la resolución del embarazo. La población estudiada fue dividida en dos grupos: preeclampsia leve y preeclampsia severa, agrupándose cada uno de acuerdo a las semanas de gestación en 28-31; 32-34; ≥ 35. El diagnóstico y clasificación de la preeclampsia se realizó de acuerdo con normas establecidas:[18] ***Preeclampsia leve.*** Tensión arterial de 140/90 mmHg o más, pero menor de 160/110 mmHg en dos ocasiones con un mínimo de seis horas de diferencia entre uno y otro registro; proteinuria de 300 mg o más, pero menor de 2 gramos en orina de 24 horas.

Preeclampsia severa. Tensión arterial de 160/110 mmHg o más, proteinuria de 2 gramos o más en orina de 24 horas, oliguria (menos de 500 mL en 24 horas), trastornos cerebrales o visuales, epigastralgia, edema pulmonar, disfunción hepática, trombocitopenia. No se incluyeron pacientes con enfermedades crónicas como hipertensión arterial o diabetes mellitus. Todos los estudios se efectuaron de 8:00 a 14:00 horas, dos horas después de ingerir alimentos, en posición materna de semifowler y en decúbito lateral izquierdo. Todas las pruebas fueron interpretadas por el mismo equipo médico y de acuerdo con normas establecidas.[4] Se utilizó un monitor fetal Corometrics.

Se definió ***PSS reactiva*** a aquella que presenta una frecuencia cardiaca fetal de 110 a 160 latidos por minuto, variabilidad entre 6 y 25 latidos, ascensos de la frecuencia cardiaca basal (FCB) en dos ocasiones de más de 15 latidos y 15 segundos de duración en una ventana de 20 minutos.

Se consideró ***PSS no reactiva*** cuando no hubo ascensos de la FCB fetal o si no se cumplían los criterios mencionados. Dentro de la PSS no reactiva se consideraron los siguientes patrones ominosos.

PSS no reactiva desacelerativa. Presencia de descensos en la FCB fetal ≥ 15 latidos por minuto, con una duración mayor de 15 segundos pero menor de 10 minutos.

PSS no reactiva silente. Variabilidad de la FCB fetal menor de 5 latidos por minuto.

PSS no reactiva con bradicardia. FCB fetal menor a 110 latidos por minuto por 10 minutos o más. PSS no reactiva con taquicardia. FCB fetal mayor de 160 latidos por minuto por 10 minutos o más. El resultado perinatal adverso fue definido por la presencia de una o más de las siguientes variables: oligohidramnios, cantidad de líquido amniótico ≤ 300 mL[17] y/o con tinte meconial como hallazgos durante el parto o cesárea; Apgar menor de 7 a los 5 minutos en embarazos mayores de 34 semanas, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) definido como el peso al nacer por debajo de la porcentila 10 para la edad gestacional,[16] óbito y muerte neonatal temprana. Una vez obtenidos los resultados, se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en cada uno de los dos grupos analizados.

■ RESULTADOS

El total de la poblacion estudiada fue de 250 pacientes. Como se observa en la tabla I, 147 casos correspondieron al grupo de preeclampsia leve y 103 al de severa. En ambas poblaciones la mayoría cursaba con una edad gestacional ≥ 35 semanas; 96.3% en el primer grupo y 58% en el de preeclampsia severa, sin embargo, en este último grupo 27% cursaba con un embarazo temprano entre 28 y 31 semanas. En la tabla II se presenta el resultado de la PSS, observándose que fue reactiva en 80% de las pacientes con preeclampsia leve y 55% en la severa, mientras que en el resto de ambos grupos fue no reactiva. El patrón ominoso más frecuente fue el desacelerativo, que ocurrió en 7% del grupo de preeclampsia leve y 13.7% de la severa.

En la tabla III se observa que más de 70% de las PSS reactivas en ambos grupos se asociaron a un resultado perinatal satisfactorio, mientras que las PSS no reactivas desacelerativas tanto en el grupo de preeclampsia leve como severa se relacionaron con un resultado perinatal adverso en más de 70% de los casos.

En la tabla IV y se muestra la relación de la PSS y el resultado perinatal adverso en pacientes con preeclampsia leve y severa respectivamente.

El oligohidramnios, el líquido aniniótico meconial y el Apgar menor de 7 a los 5 minutos fueron las variables adversas más frecuentemente encontradas en ambos grupos.

En la población de preeclampsia leve se documentaron seis casos de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y siete en la severa. En ambos grupos el RCIU se asoció con Apgar menor de 7 y oligohidramnios. No se registró ningún caso de óbito. Hubo ocho muertes neonatales de las cuales siete ocurrieron el grupo de preeclampsia severa, todas con una edad gestacional menor a 30 semanas y con peso al nacer entre 850 y

Tabla I

Características clínicas

Variable		Preeclampsia leve n	Preeclampsia leve %	Preeclampsia severa n	Preeclampsia severa %
Pacientes		147	59	103	41
Semanas de gestación	28-31	1	0.7	28	27
	32-34	4	3	15	15
	≥ 35	142	96.3	60	58
Parto		45	30	2	2
Cesárea		102	70	101	98

Tabla II

Resultado de la PSS

PSS	Preclampsia leve No	Preclampsia leve %	Preclampsia severa No	Preclampsia severa %
Reactiva	117	80	57	55
No reactiva	9	6	14	13.7
NoR* desacelerativa	11	7	14	13.7
NoR* silente	4	3	13	12.6
NoR* taquicardia	5	3.3	3	3
NoR* bradicardia	1	0.7	2	2

*No reactiva

Tabla IV

PSS y resultado perinatal adverso preclampsia leve

Variable	R* n=31	NR** n=6	Desacelerativa n=8	Silente n=2	Taquicardia n=3	Bradicardia n=1
Oligohidramnios	16	4	2		1	
Líquido meconial	9	2	5	2	2	
Apgar < 7 a los 5 min	5		1			1
Muerte neonatal	1					

* PSS Reactiva
** PSS No reactiva

Tabla V

PSS y resultado perinatal adverso preclampsia severa

Variable	R* n=12	NR** n=3	Desacelerativa n=10	Silente n=5	Taquicardia n=1	Bradicardia n=2
Oligohidramnios	4	1	4	2	1	
Líquido meconial	2	1	1	1		
Apgar < 7a los 5 min	4		2	1		2
Muerte neonatal	2	1	3	1		

*PSS reactiva
**PSS no reactiva

Tabla VI

Utilidad de la PSS en preeclampsia

	Leve	Severa
Sensibilidad	39%	63%
Especificidad	89%	64%
Valor predictivo positivo	66%	45%
Valor predictivo negativo	73%	78%

1,350 gramos, relacionadas seis con hemorragia cerebral y una con desprendimiento prematuro de placenta (DPPNI). La muerte neonatal restante ocurrió en el grupo de preeclampsia leve con peso al nacer de 2,650 gramos a la semana 37 y se relacionó con DPPNI.

En ambos grupos se presentaron cinco casos de DPPNI, de los cuales dos se asociaron con una PSS con patrón desacelerativo, uno con bradicardia fetal y dos fueron un hallazgo durante la cirugía, teniendo estos últimos un patron reactivo.

En la tabla VI se ilustra la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la PSS en las dos poblaciones estudiadas.

■ COMENTARIO Y CONCLUSIONES

El riesgo fetal de un embarazo complicado con hipertensión, es debido básicamente a alteraciones agudas o crónicas de la función placentaria.[11,12] La insuficiencia uteroplacentaria que se presenta en la preeclampsia, está relacionada con una falla en la segunda oleada de migración trofoblástica en las arteriolas espirales uterinas, sin permitir el adecuado reemplazo de la pared muscular de dichas arteriolas por el trofoblasto, conservando estos vasos su capa muscular e inervación adrenérgica condicionando hipoperfusión e isquemia placentaria.[13]

Se ha informado que esta insuficiencia uteroplacentaria precede a las manifestaciones clínicas de la preeclampsia de uno a tres meses.[11,12] Estos fetos pueden exhibir finales del segundo trimestre y principios del tercero, las características clásicas de hipoxemia crónica manifestadas por RCIU asimétrico y oligohidramnios, pudiendo existir poca correlación entre la severidad de la enfermedad fetal y la materna.[12,13] Dado el elevado riesgo de morbimortalidad fetal en la preeclampsia, es necesaria una adecuada evaluación fetal.[10] Se recomienda iniciar la monitorizacion fetal en cuanto se establezca el diagnóstico de preeclampsia y exista viabilidad fetal.[11,12] El límite inferior de esta viabilidad es variable y depende de la disponibilidad y experiencia en los servicios de cuidados intensivos neonatales de cada centro hospitalario. Algunos autores inician la vigilancia fetal a partir de las 24-25 semanas de gestación.[3,11,12] En pacientes con preeclampsia leve se recomienda efectuar la PSS dos veces por semana[14] hasta la resolución del embarazo a la semana 37-38, mientras que en la severa que está en manejo conservador se recomienda realizarla diariamente.[10] Odendaal dentro de su protocolo la efectúa cada ocho horas.[15]

Devoe informa en un grupo de 200 pacientes con trastornos hipertensivos incluyendo hipertensión crónica y preeclampsia una sensibilidad de la PSS de 85%, especificidad > 90, valor predictivo positivo > de 70 y negativo > de 90.[1]

En nuestro estudio se encontró que la sensibilidad de la PSS fue baja tanto en el grupo de preeclampsia leve (39%), como en la severa (63%). El valor predictivo positivo fue igualmente bajo (66 y 45%) en ambos grupos. La especificidad (89 y 64%) y el valor predictivo negativo (73 y 78% respectivamente) en el grupo de preeclampsia leve y severa, fueron relativamente altos.

Los patrones ominosos de la frecuencia cardiaca fetal (FCF) como la PSS no reactiva desacelerativa, silente y con bradicardia fetal se han asociado con un resultado perinatal adverso, se pueden presentar cuando existe un importante desarreglo del intercambio materno fetal de oxígeno y bióxido de carbono como consecuencia de una insuficiencia uteroplacentaria.[16] El trazo ominoso más frecuente en este estudio fue el desacelerativo, que en 50% de los casos se asoció a oligohidraninios y meconio, así mismo, ante la presencia de este patrón o con bradicardia fetal, deberá descartarse la posibilidad de un DPPNI. En este estudio tres casos con patrones ominosos se asociaron con esta complicación obstétrica sin haber existido datos cínicos de sospecha. Estas observaciones ya han sido informadas por Odendaal, quien encontró que la monitorización frecuente de la FCF identificó sufrimiento fetal en pacientes que subsecuentemente tuvieron DPPNI.[9]

En este estudio no hubo ningún caso de óbito. Consideramos que la PSS es una prueba importante de evaluación fetal, sin embargo,

dada su baja sensibilidad no debe ser usada como prueba única o aislada. Con base en criterios actuales debe acompañarse de otros estudios, como índice de líquido amniótico y sobre todo en casos con embarazo pretérmino de perfil biofísico.[10] Así mismo se ha descrito el estudio de la flujometría Doppler en arterias uteroplacentarias y umbilicales, en la predicción y vigilancia fetal de este síndrome.[19] ■

■ Referencias

1. Devoe L. The Diagnostic Values of Concurrent nonstress Testing, amniotic fluid measurement, an doppler velocimetry in screening a general high-risk population. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1040-8.
2. Devoe L. The nonstress test as a diagnostic test: A critical reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 1047-53.
3. Devoe L. Nostress testing and contraction stress testing. Obstet Gynecol Clin North Am 1999; 26: 535-55.
4. National Institute of Child Health and human Developement Research planning workshop. Electronic fetal hearth rate monitoring: Reserch guidelines for interpretation. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 1385-90.
5. Devoe L. A prospective comparative study of the extended nonstress test and the nipple stimulation contraction stress test. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 531-7.
6. Paul H. Nonstress test. Clinical Obstetrics and Ginecology 1995; 38: 3-8.
7. Roberts J. Preeclampsia: More than pregnancy-induced Hipertension. Lancet 1993; 341: 1447-50.
8. Sibai B. Risk Factors for Preeclampsia in healthy nulliparous women: A prospective multicenter study. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 642-8.
9. Odendaal H. Frequent Fetal Heart-rate monitoring for early detection of abruptio placentae in severe proteinuric hypertension. S Afr Med J 1988; 74: 19-21.
10. Chari R. Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1207-10.
11. Manning F. Fetal medicine: principles and practice, Norwalk U. S.A., Appleton and Lange, 1995: 298.
12. Freeman R. Fetal heart rate monitoring, 2a, ed., Baltimore USA, Williams and Wilkins, 1991: 183.
13. Van Beek E. Pathogenesis of Preeclampsia: A Comprehensive model. Obstetrical and Gynecological survey 1998; 53: 233-39.
14. Barton J. Management of Mild Preeclampsia: Clinical Obstetrics and Gynecology 1999; 42: 455-69.
15. Odendaal H. Aggresive or expectant manegement for patients with severe preeclampsia beetween 28 to 34 weeks gestation: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1990; 76: 1070-4.
16. Arias F. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo, 2a., ed., Madrid, Mosby, 1994: 430.
17. Moore T. Clinical assesment of amniotic fluid volume. Clin Obstet Gynecol 1997; 40: 305.
18. IMSS. Norma técnico médica para la prevención y manejo de la preeclampsia eclampsia, México D.F., 1995: 13-14.
19. Farmakides G. Vigilancia de la hipertensa embarazada mediante velocimetría de flujo sistema Doopler. Clin Obstet Ginecol 1992; 2: 373-79.

Ginecología y Obstetricia de México

El factor de crecimiento transformante-α (TGF-α) y el factor de crecimiento epidermoide (EGF) en el síndrome de ovarios poliquísticos: posible papel en la disminución de los mecanismos apoptóticos en el folículo

■ Dr. José Antonio Morales González,[1] Dr. José Gutiérrez Salinas,[2] Dr. Jaime Paz Avila,[3] Dr. Luciano Francisco Sauceda González[4] y Dr. José Luis Montes Balderas[5]

■ **RESUMEN**

El conocimiento en la regulación de las funciones del ovario se ha extendido del concepto clásico de la regulación endocrina por hormonas sexuales y gonadotropinas al conocimiento de regulación intraovárica, por medio de factores parácrinos y autócrinos. El crecimiento folicular y la esteroidogénesis es regulada principalmente por las gonadotropinas (hormona folículo estimulante, FSH; y la hormona luteinizante, LH) y los esteroides. Por otra parte, últimamente han aumentado las evidencias que revelan que los factores de crecimiento intraováricos juegan un papel importante en la modulación de los efectos de las gonadotropinas en las funciones del ovario.

Palabras clave: Apoptosis, esteroidogénesis, EGF, TGF-α, ovario poliquístico

(Morales González JA. *et al.* El factor de crecimiento transformante-α (TGF-α) y el factor de crecimiento epidermoide (EGF) en el síndrome de ovarios poliquísticos: posible papel en la disminución de los mecanismos apoptóticos en el folículo. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 218).

■ **SUMMARY**

Knowledgement on ovary function regulation is advancing. Classic concept about endocrine regulation by sexual hormones and gonadotrophin has turning to an hypothesis: autocrine and paracrine factors as intra-ovarian regulators. Follicular growth and steroidogenesis are mainly driven by follicle stimulating hormone (FSH), luteine hormone (LH) and steroids. On the other hand, the presence of intra-ovarian growth factors have an important role in modulation of gonadotrophin effects on ovarian functions. The influence of this factors on follicle growth are described.

Key words: Apoptosis, steroidogenesis, EGF, TGF-α, polycystic ovarian syndrome

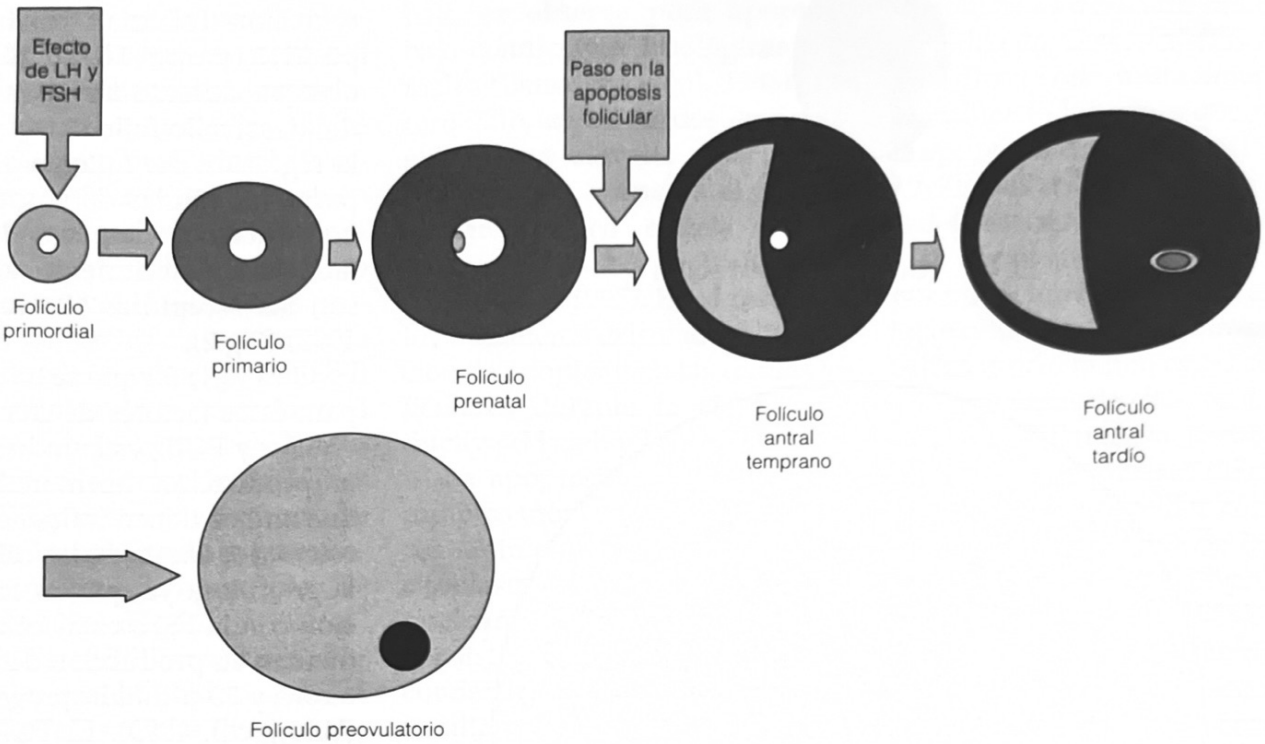
(Morales González JA. *et al.* Effects of transforming growth factor-α (TGF-α) y and epidermal growth factor (EGF) in polycystic ovaric syndrome on follicle apoptosis. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 218).

■ INTRODUCCIÓN

Desde el momento del nacimiento, hay gran cantidad de folículos primordiales debajo de la cápsula ovárica y cada uno contiene un óvulo inmaduro. Al iniciarse cada ciclo menstrual, varios de estos folículos aumentan de tamaño y se forma una cavidad alrededor del óvulo llamada antro que está llena de líquido folicular (Fig. 1). En el ser humano, uno de los folículos en un ovario comienza a crecer rápidamente hacia el sexto día y se convierte en el folículo dominante, mientras que los demás sufren regresión formando folículos

[1]Profesor de Fisiología, Facultad de Odontología, UNAM; [2]Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE; [3]Ginecoobstetra, Médico Residente del Servicio de Biología de la Reproducción Humana, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE; [4]Jefe de Sección, Servicio de Biología de la Reproducción Humana, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE; [5]Jefe de la Clínica Universitaria de Salud Integral Iztacala, UNAM.

Figura 1



Diferentes estadios del desarrollo folicular. El concepto clásico de cómo la FSH y la LH regulan el desarrollo del folículo.

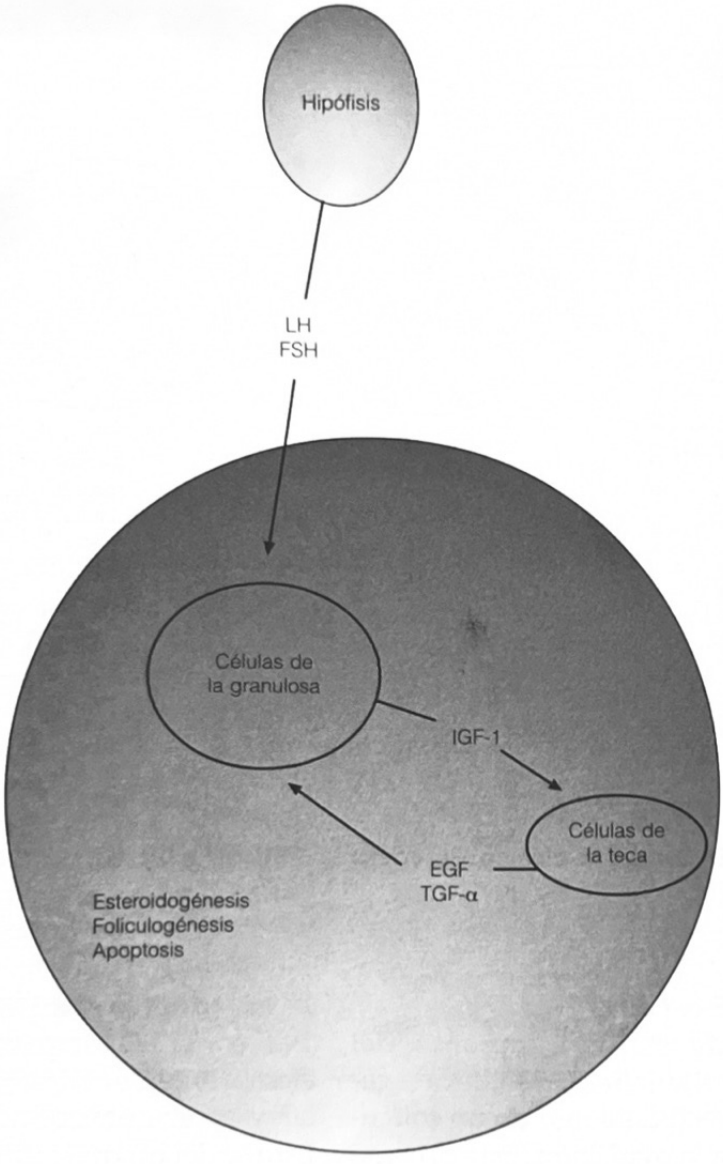
atrésicos. El proceso de atresia implica el fenómeno de apoptosis. No hay certeza acerca de cómo se selecciona un folículo para ser el dominante durante esta fase folicular del ciclo menstrual, pero parece estar relacionada con la capacidad del folículo para secretar en su interior el estrógeno necesario para la maduración final (Kenigsberg y col. 1995). En este mismo contexto, Tamura y col. (1995) sugieren al TGF-α como un regulador de la esteroidogénesis. La ausencia de TGF-α de los folículos de la fase lútea y de los folículos primordial y preantral sugiere que posiblemente el involucramiento de TGF-α va en relación con el estado de desarrollo del folículo.

■ TGF-α Y EGF

Durante etapas tempranas del desarrollo folicular, se lleva a cabo el reclutamiento de un folículo para la ovulación. Este proceso de reclutamiento es pobremente entendido, pero se sabe que las células de la granulosa juegan un papel muy importante. Los factores que promueven el crecimiento y la diferenciación de las células de la granulosa durante la fase folicular son sensibles a las hormonas FSH, estradiol y TGF-β (Bendell y Dorrington, 1991). Estudios recientes demuestran que los factores de crecimiento TGF-α y EGF desempeñan funciones importantes en el ovario.

La primera función para el TGF-α y el EGF implica múltiples efectos durante el desarrollo folicular y la maduración del ovocito. Esto se debe a que estimulan la diferenciación de las células de la granulosa (Yeh y col. 1993). Se ha descrito que la maduración del folículo del ratón está regulada de una forma dosis-dependiente por el EGF. Concentraciones de 1 ng/mL de este factor en un medio de cultivo permiten el aumento del número de folículos preovulatorios y una concentración alta de EGF (5-10 ng/mL) produce un aumento de los folículos atrésicos. Por otro lado, se ha encontrado que existen concentraciones muy elevadas de EGF en el fluido folicu-

Figura 2



Participación de los factores de crecimiento (TGF-α y EGF) en la regulación de la foliculogénesis, de la esteroidogénesis y la apoptosis. La hipófisis libera a la LH y FSH, estas hormonas estimulan en las células de la granulosa, la liberación del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1), que a su vez estimula a las células de la teca para la liberación de los factores de crecimiento (EGF y TGF-α) y éstos por su parte realizan las diferentes funciones en las células de la granulosa, los mecanismos exactos aún se desconocen.

lar en folículos que están en degeneración (Boland y Gosden, 1994). Durante el curso de la maduración folicular, la localización de estos factores de crecimiento cambia. Esto se comprobó utilizando técnicas de inmunohistoquímica, en donde el TGF-α se detectó en ovocitos únicamente durante estadios tempranos de maduración, en donde las células de la granulosa y de la teca no demostraban la expresión de este factor de crecimiento; posteriormente, las células de la teca comienzan a sintetizar al TGF-α y durante la regresión folicular permanecen positivas para el TGF-α. El EGF se observa durante las fases tardías del desarrollo folicular y durante la regresión del folículo. Por otra parte, las células de la granulosa no sintetizan ninguno de estos factores de crecimiento, sino que son las receptoras (Reeka y col. 1998) (Fig.2).

Otra función que se ha descrito para estos factores de crecimiento (TGF-α y EGF), es la inducción de la producción hormonal, dado que ambos tienen influencia en la esteroidogénesis de las células de la granulosa ya que en combinación con la FSH, estas células aumentan su producción de progesterona y 20-α-dihidroprogesterona (Yeh y col. 1993). El TGF-α y el EGF a su vez son inhibidores potenciales de la hormona FSH y tienen un efecto dosis-dependiente en la inhibición de la actividad de la enzima aromatasa inducida por FSH. Esto resulta en una inhibición en las concentraciones de estradiol en el ovario y en una supresión del desarrollo folicular (Bendell y Dorrington, 1990; Mason y col. 1990) (Fig.2).

Por último, otra función descrita para la acción del TGF-α y el EGF es el hecho de que al estimular a las células de la granulosa en la producción de progesterona, aparentemente previenen la apoptosis de estas células. Probablemente el aumento en la síntesis de progesterona es parte del mecanismo esencial por el cual el EGF y el TGF-α mantienen la viabilidad de las células de la granulosa al regular la esteroidogénesis en estas células (Luciano y col. 1994).

En varios estudios se ha demostrado que tanto la FSH como la LH tienen un efecto antiapoptótico sobre células foliculares en cultivo. Sin embargo, en cultivos únicamente de células de la granulosa no se observa este efecto, lo que indica la importancia de las células de la teca como mediadores de señales intracelulares que también podrían regular el fenómeno apoptótico. Se ha postulado que tanto la FSH como la LH inducen la producción del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-I) por las células de la granulosa, el cual actúa en las células de la teca estimulando la secreción de TGF-α y de EGF, y estos dos factores difunden a las células de la granulosa para inhibir a la apoptosis (Billig y col, 1996) (Fig.2).

Al EGF y al TGF-α se les ha implicado como inhibidores de la apoptosis de las células de la granulosa *in vitro* (Tilly y col. 1992). Por otra parte, Billig y col. (1996) indican que tanto el TGF-α como EGF juegan un importante papel en la prevención de la apoptosis en las células de la granulosa en folículos preovulatorios. Considerando que la apoptosis es el mecanismo molecular que sustenta la atresia folicular, es evidente que dichos factores son inhibidores o por lo menos reguladores de este fenómeno.

■ APOPTOSIS

La apoptosis, también llamada muerte celular programada, es el mecanismo por medio del cual los tejidos tienden a regular la cantidad activa de células. La apoptosis es un proceso fisiológico esencial para el embrión normal en desarrollo y en la homeostasis del adulto (Clarke, 1990).

En los tejidos adultos, la apoptosis es algo común, dependiendo del tipo de tejido de que se trate. En el sistema nervioso central, el corazón, el hígado y el riñón, donde la relación de proliferación es baja, se observa poca apoptosis bajo condiciones fisiológicas normales (Benedetti y col, 1988). Por otro lado, en los tejidos en donde existe una elevada relación de proliferación, como es el sistema hematopoyético, epitelio intestinal y testículo, la apoptosis es alta (Billig y col, 1995). En el ovario de los mamíferos existe una alta relación de apoptosis en las células foliculares durante la vida reproductiva (Hsueh y Jones, 1981).

La apoptosis se distingue por cambios morfológicos característicos tanto en el núcleo como en el citoplasma. Los cambios típicos nucleares durante la apoptosis consisten principalmente en la condensación de la cromatina, que resulta en la formación de zonas densas de heterocromatina. Estos cambios se continúan con la ruptura de la membrana nuclear y desintegración nuclear en fragmentos esféricos densos, que forman núcleos picnóticos (Wyllie, 1987). Independientemente de la condensación de la cromatina en el núcleo, se presenta la activación de DNAsa endonucleolítica dependiente de Ca^{++} y Mg^{++}; por acción de esta enzima, el DNA de las células apoptóticas presenta un patrón característico de rompimiento internucleosomal formando fragmentos de 180 a 200 pares de bases (pb). El citoplasma de una célula en apoptosis se caracteriza por una agregación y desorientación de los organelos citoplásmicos. Concomitantemente, la membrana plasmática muestra burbujas características de células en degeneración, lo cual ayuda a su reconocimiento por las células fagocíticas para su eliminación (Wyllie, 1987).

Mucho de lo que se sabe sobre los mecanismos moleculares de la apoptosis es derivado del estudio genético en *Caenorhabditis elegans*. Estudios con mutaciones han identificado los genes que regulan la apoptosis en *C. elegans* (Driscoll, 1992). Dos de esos genes (ced-3, y ced-4) son necesarios para activar a la apoptosis y su inactivación por mutación resulta en el acúmulo de células que normalmente deberían morir. El gen ced-3 codifica para proteasas de cisteína, las cuales son similares en secuencia y función a las proteasas de cisteína de mamíferos conocidas como ECl (enzima convertidora de la interleucina 1 beta), la cual es proapoptótica (Zeleznik y col, 1989). El gen ced-4 codifica para proteínas que unen calcio y hasta la fecha no se ha mostrado homología con genes de mamíferos. El gen ced-9 en 0 se opone a la acción del ced-3 y de ced-4 y una mutación que inactiva a ced-9 resulta en muerte celular masiva y es letal durante el desarrollo. El ced-9 es similar en secuencia y función a bcl-2 de mamífero, que es un gen que pertenece a la familia de los protooncogenes (Hengartuer y Horvitz, 1994) y su sobreexpresión inhibe la apoptosis en nemátodos, insectos y células de mamíferos (Alnemri y col, 1992; Hengartner y Horvitz, 1994). La proteína p53 es considerada como un "guardián del genoma" ya que esta proteína es expresada por la célula cuando existe daño al DNA y antes de entrar a la fase 5 del ciclo celular, y reparar al DNA, en caso de persistir esta condición en fase 5, la proteína p53 se sobreexpresa y se lleva a cabo la apoptosis. La proteína p53 es inductora de la

apoptosis, ya que posee propiedades de activación transcripcional al ser capaz de activar genes que controlan la apoptosis tales como apo/fas, cd40, crm-A, ice, tnfr-1 (Gottlieb y Oren, 1996). Varios genes de mamíferos están involucrados en las señales de apoptosis contenidas en los dominios de muerte conservadas durante la evolución, estos dominios fueron inicialmente identificados en la cercanía de las regiones celulares del receptor tipo 1 del factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) y el antígeno Fas, el cual es un mediador importante de apoptosis. Además de éste, varias proteínas intracelulares han sido identificadas en base a su interacción con el dominio de muerte Fas.

La sobreexpresión de este dominio Fas en células de mamíferos produce apoptosis lo cual sugiere que éste puede ser el origen de las señales apoptóticas por un receptor de membrana plasmática (Nagata y Golstein, 1995).

Por medio de estudios en modelos experimentales de laboratorio se ha determinado que la expresión de las enzimas llamadas caspasas (del tipo 3, 6, 7, 8, 10) son indispensables para la muerte por apoptosis en muchos tipos celulares de mamíferos. Estas enzimas son una familia de proteasas cuya activación ocurre en dos etapas secuenciales. Las caspasas 8 y 10 (también denominadas FLICE y Mch4, respectivamente) participan en la fase de activación del programa de muerte, y son activadas en respuesta a la ocupación del receptor de TNF tipo 1 o de APO/FAS. Por otra parte, las caspasas 3, 6, 7 y 9 (también denominadas CPP32, Mch2, ICE-LAP3, e ICE-LAP6, respectivamente) forman parte de la fase de ejecución. Estas caspasas pueden ser activadas como resultado de daño mitocondrial o bien por otros mecanismos independientes de la mitocondria aún no bien caracterizados (Cohen, 1997).

Además de la activación de la cascada de caspasas durante la muerte por apoptosis, se activan varios procesos bioquímicos que han sido considerados como vías paralelas que conducen a la muerte celular. Dentro de estos procesos bioquímicos que se han identificado y que contribuyen al mecanismo de muerte celular está la activación de una enzima de membrana llamada esfingomielinasa, la cual hidroliza a la esfingomielina produciendo ceramida. La ceramida así producida, actúa como segundo mensajero induciendo citostasis (arresto de la proliferación celular) o muerte celular por apoptosis, dependiendo del blanco celular. Por otra parte, la activación de la fosfolipasa del tipo A2 (PL-A2) en respuesta a estímulos apoptóticos, como el TNF-α, produce un aumento en el metabolismo del ácido araquidónico que ha sido asociado con la muerte celular, posiblemente por la generación de radicales libres. Si bien se desconoce aún cuáles de los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos o tromboxanos) son relevantes para la muerte por apoptosis, existen varios informes que demuestran una clara correlación entre la actividad de PL-A2 y el programa de muerte (Golstein, 1997).

■ APOPTOSIS Y DESARROLLO FOLICULAR

Dos estados de degeneración celular se distinguen en el ovario: degeneración de células germinativas, que ocurre principalmente en la etapa prenatal, y la degeneración del folículo (atresia), la cual ocurre durante la etapa posnatal en la vida reproductiva en el ovario. En el humano, se encuentran dos millones de ovocitos al nacimiento; al llegar a la pubertad están presentes sólo alrededor de 400,000 folículos y únicamente 400 folículos ovulan durante la vida reproductiva de la mujer (Kenigsberg y col, 1995). Lo anterior significa que a pesar de haber una gran cantidad de ovocitos, sólo un pequeño número ovula y la mayoría cae en apoptosis, por lo cual el ovario proporciona un modelo único para el estudio de la regulación de la apoptosis.

El folículo del ovario degenera a atresia en un proceso apoptótico controlado por hormonas, y los folículos en degeneración son eliminados al mismo tiempo. Usando la fragmentación del DNA como un marcador de apoptosis, se ha encontrado la atresia de los folículos en diferentes especies que van desde el pollo al humano (Quirk y col, 1995).

Se sabe que las gonadotropinas son requeridas para el crecimiento y desarrollo del folículo del ovario. En modelos experimentales con folículos preovulatorios en cultivo, la apoptosis se presenta espontáneamente al suprimir a las hormonas FHS y LH. La unión de las gonadotropinas a sus receptores de membrana en las células de la granulosa resulta en activación de la adenilato ciclasa y acumulación del AMPc, lo cual activa a proteínas cinasas que constituyen señales intracelulares que inhiben la apoptosis. Por otro lado, la hormona del crecimiento (GH) afecta el crecimiento folicular al estimular la acción de las gonadotropinas, lo

cual suprime la apoptosis espontánea de los folículos en cultivo (Chun y col, 1994; Eisenhauer y col, 1995). Además de las hormonas endocrinas, se producen localmente factores de crecimiento que pueden regular la foliculogénesis. El EGF, uno de estos factores, es producido por células foliculares y su acción consiste en inhibir la fragmentación espontánea del DNA en los folículos preovulatorios, esta acción es bloqueada por la genisteína e inhibidores de tirosín cinasas (Tilly y col, 1992).

La presencia de estrógenos incrementa la división mitótica en células de la granulosa e incrementa el peso del ovario. Los folículos atrésicos presentan una disminución en la producción de estrógenos y de la relación de estrógenos/andrógenos en el fluido folicular, lo que sugiere la importancia de los estrógenos locales para mantener un folículo sano. Cuando son suprimidos los estrógenos en animales de experimentación el ovario presenta apoptosis masiva. Esta apoptosis es confinada principalmente a las células de la granulosa, lo que indica que este tipo celular es el que lleva a cabo el proceso preferencialmente de apoptosis (Billig y col, 1993; Peluso y Pappalardo, 1994).

La presencia de gonadotropinas induce la expresión de la proteína bcl-2 la cual es un factor conocido que suprime la apoptosis en muchos tipos celulares, incluyendo a las células de la granulosa. Lo anterior queda demostrado porque cuando las células somáticas del folículo incrementan su expresión de bcl-2, esto produce un aumento en la supervivencia de estas células, lo cual puede estimular la tumorogénesis de las células germinales (Hsu y col, 1996).

La selección del folículo, su maduración y su ovulación dependen críticamente del trabajo en conjunto de las gonadotropinas y de los factores parácrinos intraováricos, para suprimir la muerte celular de las células de la granulosa. La apoptosis de las células foliculares puede ocurrir en cualquier estadio del desarrollo folicular; sin embargo, la transición a la forma antral es el cuello de botella en el desarrollo del folículo (Hirdhfield, 1991) (Fig. 1).

La apoptosis es un proceso controlado por varios factores tanto hormonales como de crecimiento que promueven y mantienen la homeostasis. Estos factores son específicos de cada tipo celular ya que por ejemplo, los andrógenos promueven apoptosis de las células de la granulosa en el folículo, pero estos mismos promueven la proliferación celular en el testículo (Billig y col, 1993 y 1995).

La apoptosis es un importante mecanismo de regulación de la muerte celular. La atresia de muchos de los folículos del ovario es un proceso apoptótico regulado por hormonas en donde participan sistemas de segundo mensajero, gonadotropinas y factores locales tales como el óxido nítrico, la IL1-β, los estrógenos, el TNF-α y el EGF. El TNF-α actúa a través de receptores que poseen el dominio para la muerte; sin embargo, los mecanismos moleculares y de regulación hormonal de la apoptosis en las células foliculares del ovario aún no se conocen con precisión. El conocimiento de estos mecanismos seguramente ayudará en el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas para el tratamiento de desórdenes del ovario que se caracterizan por una degeneración celular excesiva e infertilidad, como por ejemplo el síndrome del ovario poliquístico. Por otra parte, el estudio de los mecanismos celulares de la apoptosis del ovario puede ser la forma de entender una gran variedad de fenómenos patológicos tales como el cáncer, la infección viral, los desórdenes neurodegenerativos y las enfermedades autoinmunes.

Un buen modelo de estudio, en donde se ha encontrado un aparente problema en la regulación del crecimiento folicular es el síndrome del ovario poliquístico. El síndrome del ovario poliquístico es una de las causas más comunes de infertilidad en la mujer. Respecto a su frecuencia, se ha informado que se presenta entre 10-25% de las mujeres que no logran el embarazo (Bennink y col, 1998; Santbrink y col, 1995).

Este síndrome es único en humanos y es caracterizado por anormalidades heterogéneas en diferentes aspectos tales como en la morfología del ovario, a niveles endocrinos y en las manifestaciones clínicas. Basados en el potente efecto inhibitorio de TGF-α y de EGF en la producción de estrógenos por las células de la granulosa y la elevación de EGF en el fluido folicular de mujeres con ovarios poliquísticos, se ha pensado que la función excesiva de EGF y de TGF-α pueda ser responsable del síndrome del ovario poliquístico. Lo anterior sugiere que dentro de la etiología del síndrome poliquístico, pueden estar involucrados estos factores de crecimiento (Almohbobi y col, 1996). Por otra parte, se ha demostrado que el TGF-α y el EGF bloquean el crecimiento del folículo antral y la síntesis de estrógenos *in vitro*, condiciones características en el humano para el síndrome del ovario poliquístico (Almohbobi y col, 1995).

Puesto que se sabe que tanto el TGF-α y el EGF en altas concentraciones producen apoptosis *in vitro*, es interesante averiguar si este fenómeno apoptótico está presente en el síndrome del ovario poliquístico, como una expresión del mal funcionamiento de la célula cuando se presentan estos factores en forma desregulada.

■ CONCLUSIONES

Es conocido el hecho de que el crecimiento del folículo y la esteroidogénesis son usualmente reguladas por la FSH y la LH; sin embargo, evidencias experimentales han revelado que los factores de crecimiento intraováricos modulan el efecto de estas gonadotropinas sobre la función del ovario. Se ha demostrado que el EGF y el TGF-α que se encuentran en el ovario, son importantes para facilitar el reclutamiento de un folículo por la hormona FSH e inducir la foliculogénesis. Sin embargo, estos factores también son inhibidores potentes de la aromatización de la testosterona inducida por FSH en la célula de la granulosa (Mason y col, 1990; Findlay, 1993).

Se ha demostrado que en cultivos de tejidos el TGF-α y el EGF son inhibidores de la apoptosis de las células de la granulosa del folículo. Este fenómeno antiapoptótico se sugiere que es mediado por el aumento en la producción de la progesterona (Luciano y col, 1994). En estos mismos estudios, se ha observado que a dosis mínimas de estos factores se presenta la maduración del folículo con una clara función antiapoptótica. Por otro lado, concentraciones altas de estos factores en el medio de cultivo producen la atresia folicular mediada por la apoptosis (Boland y Gosden, 1994). También se ha descrito que la presencia de estrógenos en las células de la granulosa favorece la maduración del folículo, y que el TGF-α y el EGF inhiben la producción de estos estrógenos, lo que puede ocasionar en teoría el fenómeno de apoptosis en las células de la granulosa (Bendell y Dorrington, 1990; Luciano y col. 1994).

De todo lo anterior se desprende el hecho de que los factores de crecimiento presentan acciones contradictorias, lo que sugiere que los mecanismos moleculares de acción y su regulación son muy complejos y que probablemente puede involucrar la presencia del receptor para EGF, que funciona tanto para EGE como para TGF-α, los cuales intervienen en todo el proceso folicular. No solamente el receptor puede estar involucrado, ya que como se ha visto, la presencia de las hormonas FSH y LH son un factor decisivo en el desarrollo del folículo. Por lo tanto, las señales intracelulares derivadas de estas hormonas pueden ser mediadores de la respuesta celular, por lo que los factores de crecimiento podrían alterar la respuesta intracelular de estas hormonas y modificar el comportamiento de la célula y producir, ya sea desarrollo o atresia folicular mediada por la apoptosis.

En la actualidad se ha sugerido que los factores de crecimiento (TGF-α y EGF) participan en la patogenia del síndrome del ovario poliquístico (Almohbobi y col, 1995 y 1996; Alinohbobi y Trounson, 1996); sin embargo, existe poca información en cuanto a los mecanismos por medio de los cuales estos factores intervienen en el proceso de atresia folicular mediada por la apoptosis en este síndrome.

El síndrome del ovario poliquístico es caracterizado por múltiples folículos antrales pequeños, detenidos en su desarrollo pero viables y no atrésicos. La sobreexpresión de algunos factores (EGF y TGF-α) en este síndrome del ovario poliquístico, factores considerados de supervivencia o antiapoptóticos, conduce a la siguiente hipótesis: Debido a que se ha demostrado que el TGF-α y el EGF bloquean el crecimiento del folículo antral y la síntesis de estrógenos *in vitro*, condiciones características en el humano para el síndrome del ovario poliquístico, se sugiere que la elevación de estos factores de crecimiento (TGF-α y EGF) pueda estar estrechamente involucrada en la etiología de este síndrome, mecanismo probablemente mediado por la inhibición de la apoptosis que ocasiona la atresia folicular.

La disminución de la estimulación de FSH y el acúmulo de andrógenos podría explicar la detención del progreso en el estado preovulatorio. Es necesaria una investigación adicional en la patogénesis de este síndrome en relación con la modulación de genes supresores de tumores y genes de la apoptosis como *p53*, o FAS, y la sobreexpresión de genes de supervivencia como bcl-2. Es por ello que el estudio de los efectos de estos factores de crecimiento en el control de la apoptosis son de importancia capital para entender las relaciones que guarda la maduración de un folículo, la muerte de éste (apoptosis) o la degeneración que presenta en el síndrome del ovario poliquístico.

Por todo lo anterior, se deben realizar estudios que investiguen

la relación que guardan las concentraciones de los factores de crecimiento (TGF-α y EGF) en mujeres con el síndrome del ovario poliquístico y la aparición de algunos marcadores de apoptosis como indicadores de atresia folicular; en el supuesto de que este fenómeno de muerte celular programada, que es normal y natural en el folículo, no se presente o esté disminuido en esta patología. Esto puede traer como consecuencia la detención del desarrollo, del folículo que caracteriza a este síndrome. Además, se tiene que identificar si la sobreexpresión de estos factores ocasionan supresión de marcadores de apoptosis, como por ejemplo, *p53* y Fas y/o también si esta misma sobreexpresión ocasiona aumento de los niveles de factores de supervivencia como el bcl-2. ■

■ Referencias

1. Almahbobi G, Nagodavithane A, Trounson AO. Effects of epidermal growth factor, transforming growth factor alfa and androstenedione on follicular growth and aromatization in cultive. Human Reprod 1995; l0: 2767-72.
2. Almahbobi G, Trounson AO. The role of intraovarian regulators in the etiology of the polycystic ovarian syndrome. Reprod Med Rey 1996; 5: 151-68.
3. Almahbobi G, Anderiesz C, Hutchinson P, McFarlane JR, Wood C, Trounson AO. Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries. Clin Endocrinol 1996; 44: 571-80.
4. Alnemri ES, Robertson NM, Fernandes TF, Croce CM, Litwack G. Overexpressed fulllength human bcl-2 extends the survival of baculovirus-infected sf9 insect cell. Proc Nalt Acad Sci 1992; 89: 7295-99.
5. Bendell JJ and Dorrington JH. Epidermal growth factor influences growth and differentation of rat granulosa cells. Endocrinology 1990; 127: 533-40.
6. Bendell JJ and Dorrington JH. Estradiol-17 beta stimulates DNA synthesis in rat granulosa cells, action mediated by transforming growth factor-beta. Endocrinology 1991; 128: 2663-65.
7. Bennink CHJT, Fauser DCJM, Out HJ. Recomninant follicle stimulating hormone (FSM, puregon) is more efficient than urinary FSH (metrodin) in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotrophic, chronic anovulation: a progressive, multicenter, assesor-blind, rabdomized, clinical trial. Fertil Steril 1998; 69: 19-25.
8. Billig H, Furuta I, Hsueh AJW. Estrogens inhibit and androgens enhance ovarian granulosa cell apoptosis. Endocrinology 1993; 133: 2204-12.
9. Billig H, Furuta I, Rivier C, Tapanainen J, Parvinen M. Apoptosis in testis germ cells: developmental changes in gonadotrophin dependence and localization to selective tubule stages. Endocrinology 1995; 136: 5-12.
10. Billig H, Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh. Gonadal cell apoptosis, hormone regulated cell demise. Hum Reprod Update, 1996; 2: 103-17.
11. Boland NI and Gosden RG. Effects of epidermal growth factor on the growth and differentation of cultured mouse ovarian follicles. J Rep Fert 1994; 101: 369-74.
12. Chun SY, Eisenhauer KM, Kubo M, Hsueh AJW. Interleukin-lbeta suppresses apoptosis in rat ovarian follicles by increasing nitric oxide production. Endocrinology 1994; 136: 3120-27.
13. Clarke PGH. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanism. Anat Embryol 1990; 181: 195-213.
14. Clement PB. Histology of the ovary. Am J Surg Pathol 1987; 11: 277-303.
15. Ding J and Foxcroft GR. Epidermoidal growth factor enhances oocyte maturation in pig. Mol Reprod Dev 1994; 39: 30-40.
16. Driscoll M. Molecular genetics of cell death in the nematode Caenorhabditis elegans. J Neurobiol 1992; 23: 1327-51.
17. Eisenhauer KM, Chun SY, Billig H, Hsueh AJW. Growth hormone suppression of apoptosis in preovulatory follicles and partial neutralization by insulin-like growth factor binding protein (IGFBP). Biol Reprod 1995; 53: 13-20.
18. Findlay JK. An update on the roles of inhibin, activin, and follistatin as local regulators of folliculogenesis. Biol Reprod 1993; 48: 15-23.
19. Fritz MA, Speroff L. The endocrinology of the menstrual cycle: The interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms. Fertil Steril 1982; 38: 509-14.
20. Gangrade BK, Davis JS and May JB. A novel mechanism for the induction of aromatase in ovarian cells in vitro: role of transforming growth factor alpha-induced protein tyrosine kinase. Endocrinology 1991; 129: 2790-92.
21. Golstein P. Controlling cell death. Science 1997; 275: 1081-82.
22. Gottlieb TM y Oren M. p53 in growth control and neoplasia. Biochim Biophys Acta 1996; 1287: 77-102.
23. Hasegawa JI, Kamada S, Kamiike W, Shimizu S, Imazu T. Matsuda H, Tsujimoto Y. Involvement of CPP3 2/Yama (-like) proteases in Fas-mediated apoptosis. Cancer Res 1996; 56: 1713-18.
24. Hengartner MO and Horvitz HR. Caenorahabditis elegans cell survival gene ced-9 encodes a functional homolog of the mammalian proto-oncogene bcl-2. Cell 1994; 76: 665-76.
25. Hirdhfield AN. Development of follicles in the mammarian ovary. Int Rey Cytol 1991; 124: 43-101.
26. Hsu SY, Lai RJM, Chun SY, Hsueh AJW. Targeted overexpression of bcl-2 in ovaries of transgenic mice decreases follicel apoptosis, increases litter siza, and enhances tumorogenesis. Endocrinology 1996; 137: 4837-43.
27. Hsueh AJ and Jones PB. Extrapituitary actions of gonadotropin-releasing hormone. Endocr Rev 1981; 2: 437-61.
28. Kenigsberg D, Rosenwakx Z aud Hodgen GD. Ovarian follicular maturation ovulation and ovulation induction. In Endocrinology. Leslie J DeGroot (ed) WB Saunders Company. Phyladelphia, Pensnsylvania, 1995; 2031-45.
29. Luciano AM, Pappalardo A, Ray C. Epidermal growth factor inhibits large granulosa cell apoptosis by stimulating progesterone synthesis and regulating the distribution of intracellular free calcium. Biol Reprod 1994; 51: 646-54.
30. Mason MD, Margara R, Winston RML. Inhibition of oestradiol production by epidermal growth factor in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. Clin Endocrinol 1990; 33: 511-17.

31. May JV, and Schomberg DW. Granulosa cell differentiation in vitro: effect of insulin on growth and functional integrity. Biol Reprod 1981; 25: 421-31.
32. Nagata 5, Golstein P. The Fas death factor. Science 1995; 267: 1449-56.
33. Peluso JJ and Pappalardo A. Progesterone and cell adhesion interact to regulate granulosa cell apoptosis. Biochem Cell Biol 1994; 72: 547-51.
34. Quirk SM, Cowam RG, Joshi SG, Henrikson KP. Fas antigen-mediated apoptosis in human granulosa/luteal cells. Biol Reprod 1995; 52: 279-87.
35. Reeka N, Berg FD, Brucker: Presence of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor in human ovarian tissue and follicular fluid. Human Reprod 1998; 13: 2199-205.
36. Rodriguez-Tarduchy G, Collins M, Lopez-Rivas A. Regulation of apoptosis in interleukin-3-dependent hemopoietic cells by interleukin-3 and calcium ionophores. EMBO J 1990; 9: 2997.
37. Santbrink EJP, Donderwinkel PFJ, Van Dessel TJHM. Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: single center clinical experience in 82 patients. Hum Reprod 1995; 10: 1048-53.
38. Tamura M, Sasano H, Suzuki T, Fukaya T, Funayama Y, Takayama K, Takaya R, Yajima A. Expression of epidermal growth factors and epidermal growth factor receptor in normal cycling human ovaries. Human Reprod 1995; 10: 1891-96.
39. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995; 267: 1442-50.
40. Tilly JL, Billig H, Kowalski KI, Hsueh AJW. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor supress the spontaneous onset of apoptosis in culture rat granulosa cells and follicles by a tyrosine kinase-dependet mechanism. Mol Endocrinol 1992; 6: 1942-50.
41. Trounson AO, Wood C, Kausche A. In vitro maduration and the fertilisation and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. Fertil Steril 1994; 62: 353-62.
42. Wyllie AH. Apoptosis: cell death in tissue regulation. J Pathol 1987; 153: 313-16.
43. Yeh J, Lee GY and Anderson E. Presence of transforming growth factor alpha messenger ribonucleic acid (mRNA) and abscence of epidermal growth factor mRNA in rat ovarian granulosa cells, and the effects of these factors on steroidogenesis in vitro. Biol Reprod 1993; 48: 1071-81.
44. Zeleznik AJ, Ihrig L, Bassett SG. Developmental expression of Ca2+/Mg2+-dependent endonucleases activity in rat granulosa and luteal cells. Endocrinology 1989; 125: 221v-20.

Ginecología y Obstetricia de México

Tamizaje de cáncer cervicouterino en trabajadoras de la salud. Un análisis comparativo con derechohabientes

■ Lic. en Enfermería María Guadalupe Álvarez-González,[1] Lic. en Enfermería Lorenza Cernas-Reyes,[1] Dr. Carlos Enrique Tene Pérez,[2] Dr. Benjamín Trujillo-Hernández[2]

■ **RESUMEN**

Objetivo. Describir la proporción de práctica de tamizaje para CaCu y características epidemiológicas en trabajadoras de la salud a fin de comparar estas variables con las mostradas por derechohabientes de una institución de salud. ***Material y método.*** Estudio transversal analítico que describe los resultados de una encuesta aplicada a derechohabientes y trabajadoras de un hospital (96 por grupo) seleccionadas en forma aleatoria. ***Análisis estadístico.*** X^2 con corrección de Yates. ***Resultados.*** Las características de derechohabientes y trabajadoras, respectvamente, fueron: edad 35 ± 10 *vs.* 41 ± 5 años ($p < 0.001$), escolaridad: 8.3 ± 5 *vs.* 12.0 ± 1 años ($p < 0.001$), número de pruebas de tamizaje realizadas en los últimos dos años: 1.2 ± 0.4 *vs.* 1.0 ± 0.1 ($p < 0.001$), tiempo transcurrido del último examen: 13.6 ± 15 *vs.* 12.2 ± 13 meses ($p = 0.52$), apego adecuado a la realización del tamizaje según se indicó por un médico 55 (57%) *vs.* 72 (75%), ($p < 0.001$). Las derechohabientes y trabajadoras que no se realizaron el tamizaje fue por indolencia 13 (14%) *vs.* 13 (14%) y falta de tiempo 7 (7%) *vs.* 2 (2%) respectivamente. ***Conclusiones.*** Las trabajadoras se realizan el tamizaje para CaCu en mayor proporción que las derechohabientes. Los motivos para no someterse al tamizaje son similares entre ambos grupos.

Palabras clave: Papanicolaou, cáncer cervical, tamizaje

(Álvarez-González MG. *et al.* Tamizaje de cáncer cervicouterino en trabajadoras de la salud. Un análisis comparativo con derechohabientes Ginec Obstet Mex 2001; 69: 227).

■ **ABSTRACT**

Objective. *To compare epidemiological characteristics and proportion of participation in a cervical cancer screening program in both, health-care professionals and insured on a health institute's women (Group A and Group B respectively).* ***Material and methods.*** *Through questionnaires applied to both healthcare professionals and insured on a health institute's women (n= 96 for each group) randomly selected, a cross-sectional study was performed. To analyze the results, Yates' correction for continuity, was used.* ***Results.*** *The characteristics from A and B groups were respectively: age 35 ± 10 vs. 41 ± 5 years ($p < 0.001$), years of scholarship: 8.3 ± 5 vs. 12.0 ± 1 ($p < 0.001$), frequency of screening test in the last two years: 1.2 ± 0.4 vs. 1.0 ± 0.1 ($p < 0.001$), time elapsed from the last test: 13.6±15 vs. 12.2 ± 13 months ($p = 0.52$), attendance to screening test 55 (57%) vs. 72 (75%), ($p < 0.001$). Reasons for not attendance to screening test were indolence 13 (14%) vs. 13 (14%) and not enough time 7 (7%) vs. 2 (2%) by both groups, A and B, respectively.* ***Conclusions.*** *The proportion of attendance to cervical cancer screening is higher in health-care professionals than in insured on a health institute's women. The causes for not attendance to screening are the same in both groups.*

Key words: Papanicolaou, cervical cancer, screening

(Álvarez-González MG. *et al.* Cervical cancer screening test in health workers and insured women in a health institution. A comparative analysis. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 227).

[1]Hospital General de Zona y Medicina Familiar (HGZ y MF) No. 1 IMSS, Colima.[2] Investigador Asociado A. Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del HGZ y MF No. 1 IMSS, Colima.

■ INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCu) es la segunda neoplasia maligna más frecuente en mujeres. Constituye un problema de salud pública mundial debido a que es la neoplasia maligna más frecuente en los países en vías de desarrollo.[1,2] A pesar de las acciones del Programa Nacional de Detección Oportuna del Cáncer Cervicouterino establecido en México desde 1974, ha sido escaso el impacto del tamizaje de CaCu sobre la tasa de mortalidad por esta enfermedad.[3] En nuestro país se han notificado tasas de mortalidad por CaCu de 12.5 por cada 100,000 mujeres entre 1980 y 1997.[4] Los factores que han contribuido a este bajo impacto del programa de detección oportuna de CaCu son, entre otros, la escasa cobertura poblacional del tamizaje.[2] Este fenómeno puede estar relacionado con una escasa aceptación —por parte de las mujeres— para realizarse en forma periódica el escrutinio de la enfermedad.

Veinte por ciento de las pruebas de tamizaje para CaCu realizadas en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se hace a mujeres que acuden a solicitar tal prueba por primera vez y el resto se realiza en forma subsecuente. Las estadísticas del servicio de Medicina Preventiva del Hospital General de Zona y Medicina Familiar (HGZ y MF) No. 1 IMSS Colima, demostraron que de 11,422 citologías exfoliativas realizadas de 1997 a 1998, sólo 65 (0.6%) fueron positivas para lesión precursora de CaCu. La escasa cobertura que ha tenido el programa anteriormente mencionado puede estar relacionada con escaso contacto de la población blanco con el personal de la salud. Estudios previos han demostrado que el carecer de seguro médico fue la principal barrera para las usuarias no regulares del programa de detección oportuna de cáncer.[5] En el estado de Morelos se corroboró esta premisa al demostrar que la prevalencia de utilización del programa de detección oportuna de CaCu se duplicaba con la situación de ser derechohabiente.[6] Lo anterior apoya la observación de que la participación de las usuarias en la prueba de tamizaje para CaCu depende en gran medida, de la orientación de un profesional de la salud que recomienda o practica el procedimiento.[7] Sin embargo, hasta donde sabemos no han sido estudiadas las características epidemiológicas de las trabajadoras de la salud con relación a la utilización del programa de detección oportuna de CaCu. Considerando que este personal es elemento indispensable en la promoción de la detección oportuna de CaCu entre mujeres derechohabientes, resulta importante describir la proporción de realización del tamizaje para CaCu en el personal de salud y los derechohabientes e identificar si existen diferencias entre ambos grupos con respecto a algunas características clínicas. Los resultados del presente estudio muestran que el grado de cumplimiento es mayor entre las trabajadoras de la salud y que los motivos para no realizarse el tamizaje para CaCu son similares entre ambos grupos.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal analítico en 192 mujeres de 18 a 50 años de edad. A partir de un listado de 263 trabajadores de nuestro hospital, se seleccionaron en forma aleatoria 96 mujeres y mediante muestreo consecutivo no probabilístico se eligieron 96 derechohabientes que acudieron a la consulta externa de medicina familiar.

El grupo de derechohabientes estuvo conformado por mujeres con antecedente de vida sexual, que acudieron a la consulta externa de medicina familiar por cualquier motivo. Se eliminarían del estudio a quienes respondieran menos de 80% de los reactivos incluidos en un cuestionario. El grupo de trabajadores estuvo conformado por trabajadoras adscritas al hospital (personal de contratación de base, suplentes y de confianza) las cuales fueran enfermeras, médicas, químicas, trabajadoras sociales o asistentes médicas. Se aplicaron los mismos criterios de selección que para el primer grupo.

Mediante un cuestionario autoaplicado a cada sujeto de estudio, se obtuvo información acerca de los factores socioculturales que impiden realizarse el tamizaje para cáncer cervicouterino en ambos grupos. El cuestionario contenía preguntas abiertas e interrogó acerca de características clínicas y demográficas como la edad en años cumplidos, la escolaridad máxima alcanzada, religión, antecedente de histerectomía, presencia o ausencia de vida sexual activa, la fecha del último tamizaje para CaCu realizado y en caso de ser trabajadora del hospital, categoría laboral dentro del instituto. Se incluyeron también reactivos para medir el conocimiento acerca de aspectos relacionados con el tamizaje para CaCu, es decir: si se conocía o no el tamizaje y la periodicidad con que debería realizarse. En caso correspondiente, se interrogó el motivo por el cual no se había realizado el escrutinio de la enfermedad.

Se protegió la privacidad del sujeto de investigación y se solicitó su consentimiento verbal para participar en el estudio. El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital. El tamaño de la muestra se calculó para diferencias de proporciones con un nivel de confianza de 95% y un poder de la prueba de 80%. El análisis estadístico incluyó determinación de frecuencias simples y proporciones de cada una de las variables cualitativas entre ambos grupos. La diferencia de proporciones entre estos fue analizada mediante la X^2 con corrección de Yates para continuidad al analizar las causas por las que no se había realizado el tamizaje para CaCu. La comparación de variables cuantitativas continuas, entre ambos grupos, se realizó mediante la prueba t de student o U de Mann Whitney dependiendo de la curva de distribución de los resultados. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.[8]

■ RESULTADOS

Las características clinicoepidemiológicas de las derechohabientes y trabajadoras se describen en forma respectiva: edad 35 ± 10 *vs.* 41 ± 5 años ($p < 0.001$), escolaridad en años: 8.3 ± 5 *vs.* 12.0 ± 1 ($p < 0.001$) (Tabla I), frecuencia con que se han realizado el tamizaje para CaCu en los últimos dos años: 1.2 ± 0.4 *vs.* 1.0 ± 0.1 ($p < 0.001$), tiempo transcurrido en meses desde el último examen: 13.6 ± 15 *vs.* 12.2 ± 13 (p= 0.49) (Tabla I). En el grupo de trabajadoras, la mayoría eran enfermeras (n= 69, 36%). El resto eran asistentes médicas (n= 21; 11 %) y médicas (n= 2; 1 %) o trabajadoras sociales (n= 2; 1 %).

Tabla I

Tiempo transcurrido desde el último examen de tamizaje para CaCu al momento del estudio en trabajadoras y derechohabientes del IMSS en un Hospital General de Zona y Medicina Familiar

Tiempo (meses)	Trabajadoras n (%)	Derechohabientes n (%)
Cero	1 (1)	0 (0)
1-6	36 (39)	27 (34)
7-12	32 (35)	33 (41)
13-18	6 (7)	6 (8)
18-24	10 (11)	8 (10)
Más de 24	8 (9)	6 (8)
Total	92 (102)	80 (101)

Tabla II

Escolaridad en el grupo de trabajadoras y derechohabientes del IMSS en un Hospital General de Zona y Medicina Familiar sometidas a una encuesta para determinar características relacionadas con el tamizaje del cáncer cervicouterino

Escolaridad (años)	Trabajadoras n (%)	Derechohabientes n (%)
Cero	0 (0)	2 (2)
1-6	1 (1)	35 (36)
7-9	5 (5)	32 (33)
10-12	82 (85)	25 (26)
Más de 12	8 (8)	2 (2)
Total	96 (100)	96 (100)

No se encontraron diferencias en cuanto a edad y escolaridad cuando se comparó a quienes tenían menos de 12 meses desde el último tamizaje contra quienes tenían más de 12 meses (edad: 38 ± 8 *vs.* 37 ± 9 años, p= 0.56; escolaridad 10 ± 3 *vs.* 10 ± 3 años, p= 0.86 respectivamente). La escolaridad fue mayor en las trabajadoras que en las derechohabientes. Estas últimas además del grado de escolaridad menor, mostraron mayor dispersión de los datos (Tabla II).

La religión entre trabajadoras y derechohabientes fue similar entre ambos grupos: católica [n= 90 (94%) *vs.* n= 90 (94%), p= 1.0] y cristiana [3 (3%) *vs.* 2 (2%), p = 1.0; respectivamente].

No existió diferencia en la proporción de mujeres con antecedente de histerectomía (7 [8%] *vs.* 15 [16%], p= 0.12) o vida sexual activa [89 (93%) *vs.* 87 (91%) casos, p= 0.6] entre derechohabientes y trabajadoras. La proporción de mujeres que continúa haciéndose el tamizaje para CaCu después de histerectomía es similar entre las derechohabientes y trabajadoras de la salud (6 [86%] *vs.* 12 [80%], p= 0.54).

Existió menor proporción de mujeres que conocían la frecuencia con la cual debe de realizarse el tamizaje para CaCu entre las mujeres derechohabientes que en las trabajadoras [85 (84%) *vs.* 93 (99%), $p < 0.001$]. Las mujeres derechoha-

bientes respondieron haberse realizado con oportunidad el tamizaje en menor proporción que la mostrada por el grupo de las mujeres trabajadoras [55 (57%) *vs.* 72 (75%) respectivamente, $p < 0.01$].

Las causas más frecuentemente mencionadas como factores que influyeron para no realizarse el tamizaje fueron: la indolencia [13 (14%) *vs.* 13 (14%), *p* no significativa (NS)], falta de tiempo [7 (7%) *vs.* 2 (2%), p= NS], miedo [5 (5%) *vs.* 1 (1%), p= NS] y pudor [1 (1%) *vs.* 5 (5%), p= NS] entre derechohabientes y trabajadoras, respectivamente.

■ COMENTARIO

El bajo impacto que ha tenido el programa poblacional de detección oportuna del CaCu en México se ha sido atribuido principalmente a tres factores: a) la escasa cobertura poblacional del programa (15%), b) a que sólo se previene 13% de los casos potencialmente prevenibles y c) a la deficiente calidad de las muestras citológicas.[2] El primer aspecto —la escasa cobertura del programa— puede ser influido por la escasa aceptación, por parte de las mujeres, para realizarse el tamizaje.

Es sabido que un factor importante en la prevención del CaCu es que la mujer acuda a realizarse el procedimiento de tamizaje para la detección de esta enfermedad. La proporción de mujeres que se realizan el tamizaje para CaCu varía según la población estudiada: en el Reino Unido se han alcanzado captaciones de 85% de las pacientes debido a que utilizan un sistema computarizado para recordarles telefónicamente la necesidad de realizar el escrutinio.[9] La prevalencia de utilización del tamizaje para CaCu mostró cifras similares a las encontradas en el estado de Morelos en un estudio previo. Mientras que nuestro estudio demostró una prevalencia de utilización del tamizaje para CaCu de 57%, Lazcano *et al.* encontraron una prevalencia de utilización del tamizaje de 64% en población abierta del estado de Morelos.[6] Es sabido que la respuesta para realizarse el tamizaje recibe influencia de factores que en la literatura han sido descritos como intrínsecos y extrínsecos. Dentro de los factores extrínsecos se incluyen la experiencia y el trato que tiene quien colecta la muestra citológica. En cambio, los factores intrínsecos que influyen en la aceptación del tamizaje para CaCu, han sido considerados como aquellos relacionados con la mujer usuaria del servicio. Estos factores incluyen el conocimiento, las creencias y las actitudes acerca del tamizaje para CaCu.[10] Aunque estudios previos han mostrado que un alto porcentaje de los profesionales de la salud considera que la ineficacia del programa de detección oportuna de cáncer es atribuible a las usuarias del mismo,[11] en nuestro estudio se documenta que los motivos mencionados por las derechohabientes para no realizarse el tamizaje, son similares a los expresados por las trabajadoras del hospital. Además, el tiempo transcurrido desde la última realización del tamizaje de la enfermedad fue similar en las trabajadoras de la salud y derechohabientes. Ambos grupos tenían en su mayoría fecha del último tamizaje entre 1 a 12 meses. En nuestro estudio se documentó mayor edad en las trabajadoras de la salud que en el grupo de derechohabientes. Esto fue reflejo de las restricciones de nuestra muestra ante características laborales que deben reunir las propias trabajadoras de la salud, las cuales, en su mayoría, son personal de enfermería. Esta característica, además de su natural contacto directo con el paciente o el usuario potencial, convierten al personal de enfermería en un grupo importante que puede incidir en la decisión de la paciente para realizarse el tamizaje para CaCu.[7]

En el presente estudio encontramos un mayor porcentaje de no utilización del tamizaje entre el grupo de derechohabientes, las cuales tenían menor escolaridad. En este grupo apreciamos que la mayor proporción de mujeres tiene escolaridad con valores muy dispersos; la mayoría de ellas está en la escolaridad de 1 a 12 años. El grupo de las trabajadoras mostró al respecto características más uniformes. La mayoría de ellas con escolaridad de 10 a 12 años, lo cual no fue sorprendente si consideramos que el grupo mayoritario de las trabajadoras (las enfermeras) son educadas en escuelas formadoras de recursos humanos para la atención de la salud y tienen como requisito laboral el tener determinada escolaridad (Tabla I). El efecto que puede tener el nivel de escolaridad sobre el conocimiento de aspectos relacionados con el tamizaje del CaCu ha sido descrito previamente. Se ha documentado que las trabajadoras de la salud que tienen mayor escolaridad suelen tener un mayor índice de conocimiento relacionado con el tamizaje de CaCu. Como un ejemplo de esto, se apreció un mayor índice de conocimiento del tema en enfermeras especialistas que en enfermeras generales.[11] También se ha observado una relación directamente proporcional entre

la prevalencia de utilización del tamizaje para CaCu y el nivel de escolaridad no sólo de las mujeres sino también de sus parejas sexuales.[6]

Al menos en nuestro estudio la religión no fue un factor que influyera en la aceptación del tamizaje para CaCu como se pudo apreciar por la similitud de características entre ambos grupos. Estudios previos han demostrado lo contrario y han concluido que la religión sí es factor que influye en la decisión para realizarse el tamizaje de CaCu.[6] Tal discrepancia de nuestro estudio con investigaciones previas pudo deberse al tamaño de la muestra de nuestro estudio: menos de 10% de la muestra pertenecía a una religión diferente de la católica. De todas formas, tal parece que si consideramos únicamente a la religión católica —religión mayoritaria en nuestro medio— la proporción de sujetos que profesan esta religión no es diferente entre quienes se realizan el tamizaje *vs.* los que no lo hacen. Determinar la posible influencia de las restantes religiones sobre la aceptación del tamizaje, requiere un mayor tamaño de la muestra que permita obtener más individuos con las religiones que son minoritarias en nuestro país.

La proporción de mujeres con antecedente de histerectomía entre ambos grupos de estudio fue similar. La proporción de mujeres que teniendo histerectomía continúan realizándose el tamizaje fue similar entre derechohabientes y trabajadoras de la salud.

La proporción de casos que no se realizaron en el último año el tamizaje fue mayor en las derechohabientes que en las trabajadoras de la salud. Lo anterior evidencia una actitud congruente por parte de quienes debieran ser los promotores de este tamizaje.

Las causas que con mayor frecuencia fueron señaladas como barreras para realizarse el tamizaje de CaCu fueron similares entre ambos grupos. Resultó sorprendente que el grupo de las trabajadoras de la salud mencionara al pudor como uno de los motivos principales para no practicarse el tamizaje. Tal pudor no parece estar asociado con el hecho de pertenecer a un mismo centro de trabajo —lo cual incrementaría la posibilidad de interactuar continuamente con el compañero trabajador de salud encargado de realizar el tamizaje— puesto que tal tamizaje se consideró como realizado sin importar el centro hospitalario en donde se hubiese llevado a cabo. Por su parte, los derechohabientes mencionaron con mayor frecuencia el miedo a la técnica del tamizaje como motivo para no habérselo realizado. Twinn *et al.* documentaron que la calidad de quien realiza el tamizaje es descrita por la mujer usuaria del servicio considerando los siguientes aspectos: a) la capacidad que muestra el trabajador de la salud para informar lo relacionado con la técnica que habrá de realizarse y b) la capacidad de hacer el tamizaje minimizando el dolor y las molestias. Estos aspectos fueron de mayor trascendencia que la disciplina profesional de quien realizó el tamizaje para CaCu.[12] El hecho de que el pudor haya sido el motivo más frecuentemente mencionado por el grupo de las trabajadoras de la salud, resalta la importancia de promover en ellas la realización de su propio tamizaje en cualquier centro de atención médica, incluso distinto al de donde se labora. Estudios adicionales realizados en ciudades con mayor población permitirían determinar si este motivo es válido solamente para ciudades pequeñas en población como es el caso de nuestro estudio.

■ CONCLUSIÓN

Con los resultados del presente estudio podemos afirmar que la proporción de realización del tamizaje para detección oportuna del CaCu es mayor entre mujeres trabajadoras de nuestro hospital que entre mujeres derechohabientes del mismo. Este aspecto resulta importante ya que podría propiciar el perfil apropiado al personal de la salud para comprender, y por tanto solucionar desde un punto de vista más realista, las posibles objeciones que pueden presentar las mujeres derechohabientes ante el ofrecimiento de este servicio. Es importante que las trabajadoras de la salud hagan uso del tamizaje, porque esto constituye, además de una necesidad obligada por aspectos de salud individual propia, un ejemplo de medicina preventiva para el resto de mujeres derechohabientes. ■

Referencias

1. Castañeda-Iñiguez, Toledo-Cisneros R y Aguilera-Delgadillo M. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. Salud Pública Mex 1998; 40: 330-338.
2. Alcántara-Rodríguez y, Alonso de Ruiz P, Bosh X, Buiatti E, Cisneros-Arce T, Dehesa-Violante M et al. Taller sobre vinculación de la investigación ep¡demiológica en programas de prevención y control de cáncer. Salud Pública Mex 1995; 37: 375-380.
3. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruiz PA y Romieu I. Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study. Int J Epidemiol 1998; 27: 370-376.
4. Lazcano-Ponce E, Razcon R, Lozano R, Velasco E: Mortality from carcinoma of the uterine cervix in Mexico. Acta Cytol 1996; 40: 506-512.
5. Price JH, Eatson AN, Telljohann SK, Wallace PB: Perceptions of cervical cancer and Pap smear screening behavior by women's sexual orientation. J Community Health 1996; 21: 89-105.
6. Lazcano-Ponce EC, Moss S, Cruz-Valdez A, Alonso de Ruiz P, Casares-Queralt S, Martínez-León CJ, Hernández Ávila M. Factores que determinan la participación en el tamizaje de cáncer cervical en el estado de Morelos. Salud Pública Mex 1999; 41: 278-285.
7. Burack R, Gimotty P, George J, McBride S, Moncrease A, Simon M, et al. How reminders given to patients and physicians affected Pap smear use in a health maintenance organization. Results of a randomized controlled trial. Cancer 1998; 82: 2391-2400.
8. Dawson-Saunders B and Trapp RG. Study Design in Medical Research. In: Dawson-Saunders B and Trapp RG: Basic and Clinicals Biostatistics. 1a. ed. Appleton & Lange. 1990: 6-19.
9. Quinn M, Babb P, Jones J y Allen E. Effect of screening on incidence and mortality from cancer of the cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. British Medical Journal 1999; 318: 904-908.
10. Ward J, D'Este C y Sanson-Fisher R. Beyond opportunistic Pap smears in general practice: women's views of strategies to promote regular screening. Family Physician 1993; 22: 2032-2034.
11. Arillo-Santillán E, Lazcano Ponce E, Peris M, Salazar-Martínez E, Salmerón-Castro J, Alonso-De Ruiz P. El conocimiento de profesionales de la salud sobre la prevención del cáncer cervical. Alternativas de educación médica. Salud Pública Mex 2000; 42: 34-42.
12. Twinn S y Cheng F. Increasing uptake rates of cervical cancer screening amongst Hong Kong Chinese women: the role of the practitioner. J Adv Nurs 2000; 32: 335-342.

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Correlación de dos fórmulas para calcular insulinorresistencia

■ Ma. Lourdes Padrón Martínez, Imelda Hérnandez Marín, Roberto Cervera-Aguilar, Aquiles R. Ayala

■ **RESUMEN**

La resistencia insulínica (RI) es una alteración metabólica central con impacto en reproducción humana que da lugar a la aparición de hiperandrogenismo, infertilidad, acantosis, autoinmunidad perimenopáusica, obesidad, hipertensión, diabetes y dislipidemias. Por ello, el obtener un estimado de la resistencia a insulina es de importancia clínica, de aquí que hayamos decidido evaluar la correlación entre dos fórmulas (fórmula 1: glucosa/insulina; fórmula 2: glucosa x insulina/22.5) para su valoración. ***Material y método.*** Se midió glucosa e insulina (autoanalizador y radioinmunoanálisis respectivamente) en 66 mujeres (edad 18 a 66 años) con diagnóstico presuncional de RI. ***Resultados.*** La edad promedio ± DE de pacientes fue 23.9 ± 10.9 años. RI fue detectada por medio de las fórmulas señaladas en 74%; el coeficiente de correlación (Pearson) fue inversamente proporcional (r= 460, p < 0.02). Más de 50% de los casos con RI tenían antecedentes familiares de RI, 81% eran obesas y 74% tenían índice de cintura/cadera > 0.85 (obesidad central o androide), 52% hipercolesterolemia, 56% hipertrigliceridemia, 71% inversión de HDL/LDL, 45% tenían infertilidad, 71% hiperandrogenismo, 65% ovarios poliquísticos, 44% presentaban diabetes tipo 2. ***Conclusiones.*** Mediante el empleo de dos fórmulas aritméticas se determinó la presencia de RI en 73% de pacientes estudiadas aunque con proclividad para RI; la correlación entre las dos fórmulas utilizadas fue significativa. Se registró también un elevado índice de asociación de RI con obesidad, infertilidad, hiperandrogenismo y dislipidemias.

Palabras clave: Resistencia a la insulina, índice glucosa/insulina, obesidad, dislipidemia, ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo, infertilidad, diabetes mellitus.

(Padrón Martínez ML *et al.* Correlación de dos fórmulas para calcular insulinorresistencia. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 233).

■ **ABSTRACT**

Insulin resistance (IR) is a central metabolic alteration with impact in human reproduction giving rise to hyperandrogenism, infertility, acanthosis, perimenopausal autoimmunity, obesity, hypertension, diabetes and dyslipidemias. Hence the estimation of insulin resistance is of clinical importance and we seeked to evaluate the correlation between two formulas (formula 1: glucose/insulin; formula 2: glucose x insulin/22.5) for its assessment. ***Material and methods.*** *Glucose and insulin was measured to 66 females (age 18-66 years) in whom IR was suspected.* ***Results.*** *Mean age of patients was 23.9 ± SD 10.9 year. IR was detected through the formulas used in 74%; the correlation coefficient (Pearson) was inversely proportional with both formulas (r= -460; p< 0.02). More than 50% of patients with IR had family background of IR, 81% were obese and 74% had a waist-hip index > 0.85 (central obesity or android), 52% hypercholesterolemia, 56% hypertrigliceridemia, 71% inverse relation of HDL/LDL, 45% had infertility, 71% hyperandrogenism, 65% polycystic ovaries and 4% presented diabetes.* ***Conclusions.*** *Through the use of two arithmetical formulas we determined the presence of IR in 73% of patients studied albeit with proclivity to IR; the correlation between the two formulas was significant. A high associa-*

Hospital Juárez de México, SSA
Departamento de Biología de la Reproducción Humana, Dirección de Investigación y Enseñanza

tion of obesity, infertility, hyperandorogenism and dyslipidemias with IR was also observed.

Key words: Insulin resistance, glucose/insulin ratio, obesity, dyslipidemia, polycystic ovaries, hyperandrogenism, infertility, diabetes mellitus

(Padrón Martínez ML *et al.* Correlation of two formulas to estimate insulin resistance. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 233).

■ INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina se define como un estado (célula, tejido u organismo) en el cual una cantidad mayor de insulina a la normal es requerida para obtener una respuesta cualitativamente "normal" en el control de glucosa.[1] Los mecanismos de acción de la insulina trabajan por activación de su receptor heterotetramérico que se codifica en el cromosoma 19 y consta de dos subunidades β extracelular y dos subunidades α transmembrana e intracelular y por activación de la tirosín cinasa intracelular en la subunidad β. La autofosforilación del receptor de la insulina y subsecuentemente la fosforilación tirosina incluyendo al sustrato similar a la insulina 1 y 2 (IRS-1 y 2) producen los efectos de la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos, síntesis de glucógeno, lipogénesis y mitogénesis. La porción intracitoplasmática de la subunidad β tiene una fuerte homología con otros receptores transmembrana de actividad tirosín cinasa incluyendo los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1).[1,2]

Los mecanismos de resistencia a la insulina (RI) se han explicado por defectos en un componente genético primario y de un componente ambiental secundario. Desde 1988 se han descrito alrededor de 50 mutaciones del gen del receptor de insulina y diversos mecanismos fisiopatológicos en la resistencia a insulina como disminución en la síntesis de receptores, interferencia en el transporte intracelular de los receptores de insulina, disminución en la fijación de insulina, alteración de la actividad tirosín cinasa del receptor de la insulina, degradación acelerada del mismo y eficacia reducida en la translocación del transportador de glucosa (GLUT-4).[2,3] Los factores secundarios que afectan la sensibilidad del órgano blanco a la insulina se dan por estados fisiológicos y factores circulantes como la hormona de crecimiento que inhibe el número de receptores de insulina y el transporte de glucosa posiblemente afectando los genes transportadores de glucosa; los glucocorticoides pueden inducir RI mediante decremento en número o eficacia de los transportadores de glucosa e indirectamente por aumento en los niveles circulantes de glucagon y ácidos grasos libres; las catecolaminas antagonizan la insulina por estimulación de la glucogenólisis y lipólisis e inhibiendo la utilización periférica de glucosa por un mecanismo β–adrenérgico que puede también disminuir su transporte. La hiperinsulinemia (insulinomas) desensibiliza el posreceptor celular; la uremia tiene un efecto posreceptor alterando el transporte de glucosa. Los estados fisiológicos como el embarazo, la pubertad, el envejecimiento y el ayuno también pueden condicionar un estado de RI.[4,5] La RI también se ha relacionado con síndromes metabólicos severos como el síndrome tipo A que es un estado de hiperinsulinemia marcada en pacientes en edad reproductiva con o sin intolerancia a la glucosa, acantosis nigricans, hiperandrogenismo ovárico (amenorrea, hirsutismo, virilización), infertilidad y ovarios poliquísticos causado por mutación en el gen receptor de insulina *PC-1*. El síndrome tipo B es debido a autoanticuerpos del receptor de la insulina que se caracteriza por hiperandrogenismo ovárico con o sin intolerancia a los carbohidratos, acantosis nigricans, signos de autoinmunidad como vitiligo, alopecia areata, artritis y nefritis. El síndrome metabólico X que generalmente afecta en la posmenopausia se asocia con diabetes, hipertensión arterial sistémica (HAS), obesidad central, dislipidemia, hiperuricemia y aterosclerosis.[5]

Las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) presentan hiperinsulinemia en 50% de los casos.[6] Posiblemente derivada de una fosforilación excesiva del receptor de insulina en una gran variedad de tejidos y del citocromo P 450c 17α en el ovario y en la glándula suprarrenal incrementando la secreción de andrógenos y disminuyendo la sensibilidad a la insulina. Se ha informado en estos casos hipertrigliceridemia hasta 56%, obesidad en 30-60%, intolerancia a la glucosa en 46% en comparación con la población general de 1-5%, incremento la de prevalencia de DM tipo 2 en 15% comparado con la población general de 2.3% e hipertensión en 40%.[7-9] La RI es un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria asociada con obesidad, hipertrigliceridemia, disminución en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), incremento de las li-

poproteínas de baja densidad (LDL).[10-13] En las pacientes con ovarios poliquísticos y RI se ha estimado que el infarto del miocardio puede ser siete veces más común que en la población general.[14-16]

Por su importancia se han diseñado varios métodos para el estudio diagnóstico de RI. El método más exacto y preciso está basado en el uso de las técnicas de supresión euglucémica hiperinsulinémica y la de supresión hiperglucémica consideradas las más confiables con una correlación altamente significativa r= 0.90; P < 0.0001 y r= 0.82; P < 0.001 respectivamente, pero no son aptas para la determinación del riesgo individual de RI o para estudios epidemiológicos por su complejidad y/o alto costo.[17,18] En las dos últimas décadas se han aplicado diferentes fórmulas sencillas para la determinación de RI como la determinación de insulina en ayuno mayor a 30 uUmL (r= 0.589; P < 0.01), glucosa/insulina < 4.5 (r= 0.597; P < 0.01) el método HOMA (Modelo de Evaluación de Homeostasis) (r= 0.546; P<0.001) determinación de insulina con curva de tolerancia a la glucosa con 75g (r= 0.75; P < 0.001) todas con valor estadísticamente significativo.[19,24] Por las alteraciones metabólicas asociadas a RI de pacientes en edad reproductiva y en el periodo de climaterio, los objetivos de este estudio fueron evaluar la correlación entre dos fórmulas para determinar RI en pacientes consideradas de riesgo delimitando las anomalías clínicas asociadas.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Sujetos. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, analítico y observacional en 66 pacientes del sexo femenino atendidas en la consulta externa del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México, SSA. México, D.F., cuyo rango de edad fue de 18 a 64 años con una media de 32.9 ± DE 10.9 años en quienes se evaluó índice de masa corporal (IMC) con la fórmula peso/talla^2 considerando obesidad un IMC ≥ 29 kg/m^2; el índice cintura/cadera (ICC): interpretando obesidad central o tipo androide cuando el ICC fue ≥ 0.85. Se analizó la determinación basal de lípidos totales (mg/dL), colesterol total (mg/dL), colesterol de alta densidad (HDL mg/dL), colesterol de baja densidad (LDL mg/dL) y triglicéridos (mg/dL). Se evaluó el riesgo aterogénico con el colesterol total/HDL considerado como normal < 4. Se realizó la determinación de andrógenos vía D4 en pacientes con evidencia clínica de hiperandrogenismo o de ovarios poliquísticos.

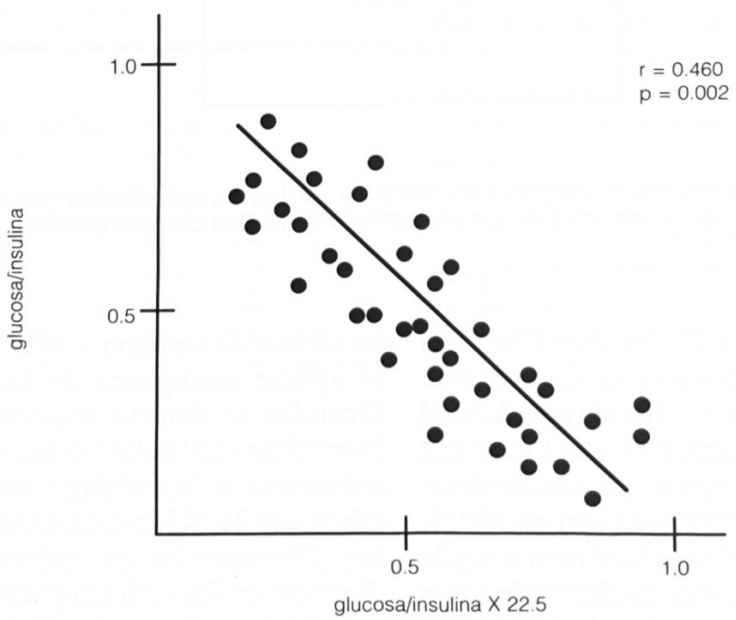
Determinación de resistencia a la insulina. A las 66 pacientes se les aplicó la determinación de dos fórmulas para RI: la Fórmula 1: Glucosa (mg/dL) ÷ Insulina uU/mL = RI < 4.5 y la Fórmula 2: HOMA: Glucosa (mmoL) ÷ Insulina (uU/mL) x 22.5 = RI > 5.2 .[20]

Análisis estadístico. Se utilizó la media ± DE, el porcentaje y la relación entre métodos de evaluación se hizo utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, La P < 0.05 fue considerada como significativa.

■ RESULTADOS

De las 66 pacientes estudiadas se identificó RI en 73% (48 pacientes); de éstas, 92% se identificaron cuando se utilizó la fórmula 1 y 87% se identificaron al aplicar la fórmula 2. En 79% de los casos po-

Figura 1



Correlación obtenida entre fórmulas propuestas para el cálculo de insulinorresistencia

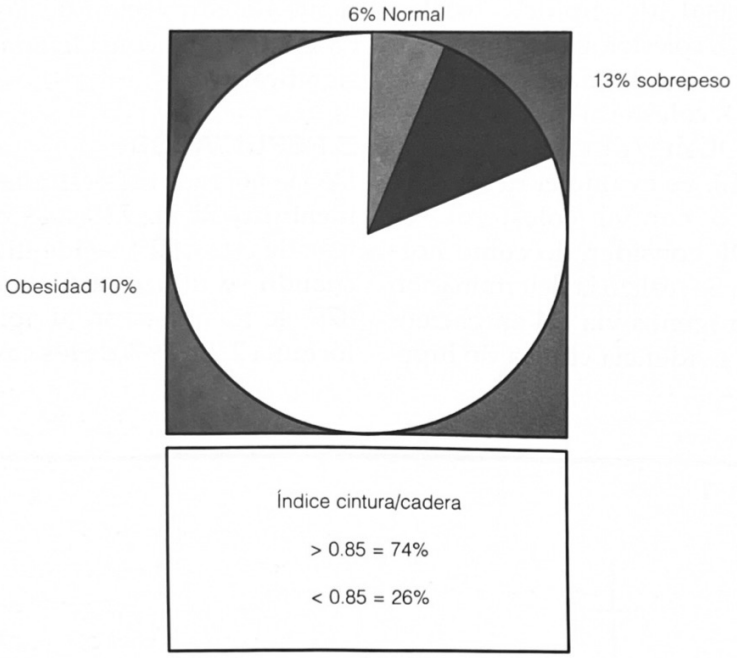
Tabla I

Niveles séricos de insulina *vs.* estimado de resistencia insulínica

Insulina uU/mL	G/I (n=46)	G/I (22.5) (n=44)	Ambas fórmulas (n=38)	Sin insulinorresistencia (n=18)
< 20	2	0	0	18
21-29	18	18	14	0
> 30	24	24	24	0

G/I= Glucosa/insulina; G/I (22.5)= glucosa/insulina x 22.5

Figura 2



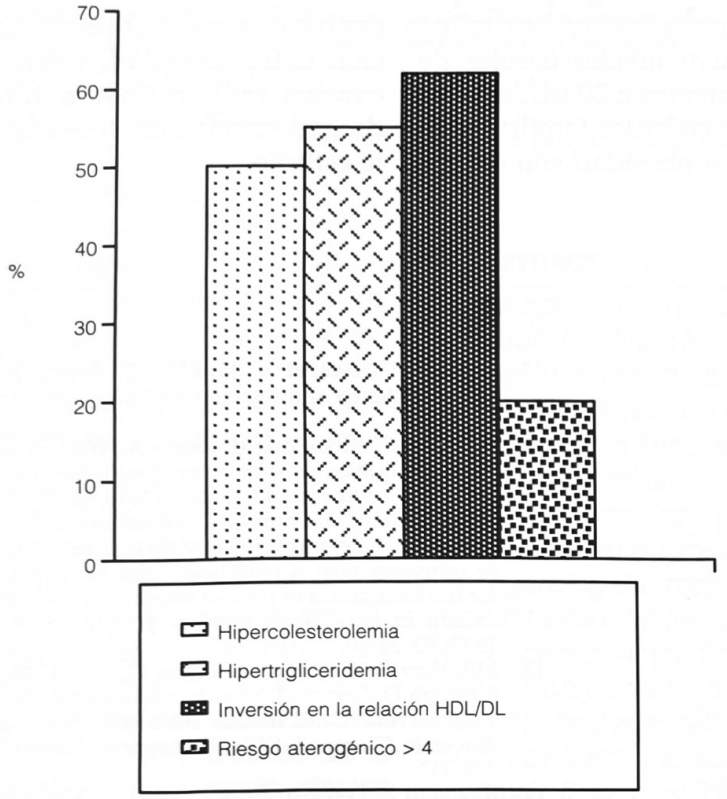
Distribución del índice de masa corporal en pacientes estudiados que tenían resistencia insulínica (se incluye porcentaje de índice cintura/cadera)

sitivos para RI las dos fórmulas coincidieron para el diagnóstico. El coeficiente de correlación al aplicar la formula 1 y la fórmula 2 en la misma paciente fue inversamente proporcional con r= -0.460. La utilización de la fórmula 1 y la fórmula 2 para la determinación de RI tuvo un valor de P= < 0.002 estadísticamente significativo (Figura 1). En las pacientes con niveles séricos de insulina > 30 uU/mL al aplicar cualquiera de las dos fórmulas se detectó resistencia a la insulina. Todas las pacientes sin resistencia a la insulina tuvieron cifras < a 21 uU/mL (Tabla I). De las 48 pacientes en quienes se diagnosticó RI, 72% (35 pacientes) tenían antecedentes familiares de DM, 58% (29 pacientes) de hipertensión arterial, 52% (25 pacientes) de obesidad, 20% (10 pacientes) de cáncer y 16% (ocho pacientes) de dislipidemia familiar. En patrón del ciclo menstrual, 33% de las pacientes[16] tenían periodos de amenorrea, 25% (12 pacientes) de opsomenorrea y 41.7% (20 pacientes) eran eumenorreicas. El IMC de las pacientes con RI mostró que 81% eran pacientes obesas,[39] 13% tenían sobrepeso (n=6) y 6% peso normal (n=3) y 75% de las pacientes (n=35) tuvieron ICC > 0.85 (Figura 2). En la evaluación del perfil de lípidos 56% de ellas tenía hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL) 53% hipercolesterolemia (> 150 mg/dL) 53% hipercolesterolemia (> 200 mg/dL) 66% inversión en la relación HDL/LDL y sólo en 19% riesgo aterogénico mayor de 4 (Figura 3). Se detectó hiperandrogenismo en 71% (n= 34), diabetes mellitus en 2 pacientes (4%), infertilidad en 45% y ovarios poliquísticos en 65% (Tabla II).

■ DISCUSIÓN

Nuestros resultados mostraron que para la determinación de resistencia a la insulina ambas fórmulas son de utilidad por su valor (P < 0.002) estadísticamente significativo; estudios similares como el de Raynaud y col.[19] y Haffner y col.[5] informan un valor estadístico para la fórmula HOMA altamente significativo p < 0.001 y para la fórmula glucosa/insulina con un valor de p < 0.01 también estadísticamente significativo, ambas fórmulas fueron de utilidad para la determinación del riesgo individual o para estudios epidemiológicos de resistencia a la insulina. En este estudio las pacientes seleccionadas fueron consideradas por presentar factores predisponentes de resistencia a la insulina encontran-

Figura 3



Perfil de lípidos registrados en pacientes que presentan resistencia a la insulina

Tabla II

Anomalías registradas en asociación con insulinorresistencia

Anomalía	%
Obesidad	81
Dislipidemia	56
Infertilidad	45
Hiperandrogenismo	71
Poliquistosis ovárica	65
Diabetes mellitus	4

do que 73% de ellas eran portadoras de la misma. En porcentaje mayor al informado en el estudio de Haffner y col.[20] de 37%; quizá la gran diferencia en el porcentaje se haya debido a que su estudio se aplicó a la población adulta sana incluyendo ambos sexos.

Los antecedentes familiares de DM, HAS, obesidad estuvieron presentes en más de 50% de los casos que son factores predisponentes de RI como se menciona en el Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico.[11] Encontramos una correlación de RI con el síndrome de ovarios poliquísticos en 65% similar al informado por Dunaif, de 70%. Por otra parte, la obesidad también se ha relacionado con la RI y en este estudio se asoció 81% que fue mayor al referido por Ciampelli y col.[9] y Shaleu y col.[13] de 30 a 60% en relación con la obesidad; esta diferencia pudiera explicarse porque a toda paciente obesa en nuestro servicio se le realiza la determinación de RI. También detectamos que el ICC > 0.85 que corresponde a la obesidad de distribución androide estuvo presente en 74% de las pacientes considerada como factor predisponente por Psyrogiannis y col.[10] y el de Hopkinson y col.[12] Con respecto a la evaluación de las alteraciones metabólicas relacionadas con RI encontramos en estas pacientes hipercolesteronemia en 53% de los casos, similar al informado por Borona y col.[14] de 53%; e hipertrigliceridemia en 56% de los casos, un porcentaje menor al mencionado por el mismo autor, de 84.2%, lo que pudiera estar en relación con el factor ambiental secundario de orden nutricional en la población mexicana. En este estudio se detectó diabetes mellitus en 4% de las pacientes, un porcentaje mayor al de la población general para desarrollar DM de 2.3% según cifras informadas por Krentz y col.[3] Por los hallazgos en este estudio consideramos de importancia la determinación de resistencia a la insulina, por medio de cualquiera de las dos fórmulas, dada su influencia etiopatogénica sobre el curso clínico de enfermedades de la reproducción humana PARC.

■ CONCLUSIONES

La determinación de resistencia a la insulina fue similar con la aplicación de cualquiera de las dos fórmulas y con valor estadísticamente significativo con $p < 0.002$. Los niveles basales de insulina mayores a 30 uU/mL en este estudio fueron diagnósticos de RI cuando se aplicó cualquiera de las dos fórmulas. Del grupo de pacientes sin resistencia a la insulina ninguna tuvo niveles basales de insulina mayores a 20 uU/mL.

Los antecedentes familiares de DM, HAS y obesidad son de importancia para detectar a las pacientes portadoras de RI, la mayoría eran obesas y con distribución de tipo androide o central. La relación entre obesidad, infertilidad, ovarios poliquísticos e hiperandrogenismo fue confirmada en este estudio. ■

■ Referencias

1. Mehboob AH. Insulin begets insulin. Eur J Endocr 1995; 14: 95-97.
2. Krentz JA. Insulin Resistance. BMJ 1996; 313: 1385-1389.
3. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. Diabetes Care 1988; 21: 310-314.
4. Tappy L, Acheson K. Role of substrate competition in the pathogenesis of insulin resistance in man. Eur J Endocr 1998; 138: 10-15.
5. Moller D, Flier J. Insulin Resistance - Mechanisms Syndromes, and Implications. N Engl J Med 1998; 325: 938-948.
6. Dunaif A. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. Endocr Rev 1997; 8: 774-800.
7. Prelevic G. Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. Curr Op Obst Gynecol 1997; 193-201.
8. Meitow D, Yossepowitch O, Rosier A, Brzezindky A, Shenker J. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome present two clinical and Endrocinological subgroups. J Clin Endocr Metab 1995; 1951-1956.
9. Ciampelli M, Lanzone A. Insulin and polycystic ovary sindrome: a new look at on old Subject. Gynecol Endocr 1998: 277-292.
10. Psyrogiannis A, Alexopoulos D, Kyriazopoulou V, Vagenakis A. Insulin Resistance, hyperinsulinemia and Hypertriglyceridemia in Patients with Coronary Artery Disease independent of obesity. Angiology 1998; 49: 607-612.
11. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. Cardiología 1999; 10: 3-18.
12. Hopkinson Z, Sattar N, Fleming R, Greer I. Polycystic syndrome, the metabolic syndrome comes to gyneacology. BMJ 1998; 317: 329-332.
13. Shaleu A. The crucial role a phosphatase in Insulina resistence and obesity. Eur J Endocr 1999; 141: 322-324.
14. Borona E, Kiechj S, Willeit J, Oberhollener F. Egger G, Taryher G, Alberiche M, Bonadonna R, Muggeo M. Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders. Diabetes 1998; 47: 1643-1648.
15. Itulzi B, Paulweber B, Sanhofer F, Patsch J. Hypertriglyceridemia and insulin resistance. J Int Med 1998; 24: 79-82.
16. Pierpoint T, Mckiegue M, Issacs A, Wild S, Jacobs H. Mortality of Women with Polycystic Ovary Syndrome at long-term kollow-up. J Clin Epid 1998; 51: 581-586.
17. Piatti P, Monti D, Caumo A, Santambrogio G, Magni F, Pozza G. The continuous low dose insulin and glucose infussion test: A simplified and Accurate method for the Evaluation of insulin sensitivity and Insulin secretion in population studies. J Clin Endocr Metab 1995; 80: 34-40.
18. Mitrakov A, Vourine H, Raptis G, Tofl I, Mokan M, Stromph D, Gerichs J. Simultaneous Assessment of insulin secretion and insulin sensitivity using a Hiperglucemic Clamp. J Cllin Endocrinol Metab 1991; 2: 379-382.
19. Raynaud E, Perez A, Brun J, Aissa A, Mercier J. Revised Concept for tha estimation of insulin sensitivity from a single sample. Diabetes Care 1999; 22: 1003-1004.
20. Haffner S, Gonzalez C, Mettinen H, Kennedy E, Stern M. A prospective analysis of the HOMA Model. Diabetes Care 1996; 19: 1138-1141.
21. Haffner S, Miettinen H, Stern M. The Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care 1997; 20: 1087-1092.
22. Reaven G.S, Brand R, Chen D, Mathur A, Goldfine I. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. Diabetes 1993; 42: 1324-1232.
23. Stumuoll M. Mitrakou A, Pimienta W, Jenssent T, Yki H, Van heaften W, Gerichs J. Use of the oral gluse tolerance test to assess insulin release on insulin sensitivity. Diabetes Care 2000; 23: 295-301.
24. Parra A, Ramírez A. Fasting Glucose/Insulin ratio. An index to differentiate normal from hiperinsulinemia woman with polycystic ovary syndrome. Rev Invest Clin 1994; 46: 363-368.

Conocimientos y prácticas anticonceptivas en adolescentes embarazadas

■ Dr. Luis Alberto Villanueva,[1] Dr. Ranulfo Campos,[2] Psic. María del Milagro Pérez-Fajardo[3]

■ **RESUMEN**

El objetivo de este trabajo es describir el conocimiento y los antecedentes en el uso de métodos anticonceptivos entre 100 adolescentes embarazadas que acudieron a la consulta prenatal en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González". En nuestro estudio se demostró que en la mitad de los casos no se realizaron prácticas anticonceptivas en su primera relación sexual por ignorar los tipos de métodos o su forma de uso. Al momento de la encuesta, sólo un tercio de las adolescentes embarazadas demostraron conocer el uso de al menos un método anticonceptivo. Resalta la importancia de brindar información sobre sexualidad y el uso de métodos anticonceptivos en las adolescentes embarazadas, como un factor decisivo para espaciar el siguiente embarazo.

Palabras clave: embarazo, adolescencia, anticoncepción

(Villanueva LA. *et al.* Conocimientos y prácticas anticonceptivas en adolescentes embarazadas. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 239).

■ **ABSTRACT**

The purpose of this article is to describe the knowledge and the background in the use of contraceptive methods in 100 pregnant adolescents in the prenatal care of the Hospital General "Dr. Manuel Gea González". In our study it was showed a lack of knowledge regarding the methods during the first sexual intercourse in the half of cases. At the time of the interview, only one-third of the adolescents had a suitable knowledge on at least one contraceptive method. It is very important for pregnant adolescents to have access to sex education including the use of contraceptive methods. This, in turn, should impact positively to postpone the next pregnancy.

Key words: pregnancy, adolescence, contraception.

(Villanueva LA. *et al.* Contraception practice and aknowledgement in pregnant adolescents. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 239).

■ INTRODUCCIÓN

Desde una perspectiva médica y social uno de los problemas que enfrentan los países en desarrollo corresponde al fenómeno de los embarazos en adolescentes.

De acuerdo con cifras informadas por el Fondo para la Población de las Naciones Unidas (UNFPA), el embarazo adolescente representa poco más de 10% de todos los nacimientos en el mundo.[1] En México, 20% del total de embarazos ocurre en mujeres menores de 20 años.[2]

La maternidad temprana es un fenómeno multicausal en el que participan factores de tipo social, económico y cultural. Resulta evidente que el proceso del embarazo en adolescentes se enmarca en la pertenencia a los distintos estratos socioeconómicos y es imprescindible su consideración en el diseño e interpretación de los estudios sobre maternidad en la adolescencia.[3]

Cuando inician la actividad sexual, la mayoría de los adolescentes carecen del conocimiento preciso acerca de la sexualidad y anticoncepción y no tienen un acceso real a los servicios de salud reproductiva, lo que hace a esta población particularmente susceptible a los embarazos no deseados y a las enfermedades de transmisión sexual.[4]

Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud
[1]Subdirección de Ginecología y Obstetricia; [2]Ginecoobstetra egresado del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"; [3]Programa de Embarazo Adolescente

El impacto psicosocial del embarazo a edad temprana, incide directamente en las alta tasas de muertes infantiles en los hijos de madres menores de 20 años en comparación con los de madres de 20 a 30 años.[5] Para la madre adolescente existen consecuencias emocionales y económicas que incluyen limitación en el desarrollo y madurez psicosocial, además de menores oportunidades de educación y empleo. Estos factores inciden en la salud materna, en la relación madre-hijo y en el potencial logro de sus expectativas.[6]

Se han detectado, consistentemente, dos grupos de adolescentes embarazadas de alto riesgo: las muy jóvenes y las multíparas.[7] De ahí la importancia de brindar información sobre sexualidad y el uso de métodos anticonceptivos en las adolescentes embarazadas, como un factor decisivo para espaciar el siguiente embarazo. Sin embargo, para planear la prevención de embarazos futuros es necesario obtener detalles sobre la manera como ocurrió el embarazo actual.

El objetivo de este trabajo fue describir el conocimiento y los antecedentes en el uso de métodos anticonceptivos entre las adolescentes embarazadas que acuden a la consulta prenatal en un hospital público de la Ciudad de México.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo del tipo de encuesta de corte transversal en el que la población del estudio estuvo constituida por las mujeres embarazadas primigestas de 15 a 19 años de edad que acudieron a la consulta prenatal en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", en el periodo comprendido de enero a noviembre de 1998.

A todas las pacientes se les aplicó un cuestionario diseñado por los investigadores, conformado por 10 preguntas abiertas y cinco cerradas, con el objeto de determinar sus conocimientos y prácticas en anticoncepción. Las preguntas abiertas se diseñaron para evaluar la capacidad de la mujer de nombrar espontáneamente los métodos que ella conoce y cómo se emplean y así evitar que mediante preguntas cerradas, las mujeres que ignoran y/o no los han utilizado, puedan declarar como positivas las prácticas anticonceptivas. Inmediatamente después de la pregunta filtro: "¿Qué métodos anticonceptivos conoce?" se continuó con una pregunta abierta para cada método referido: "¿Cómo se usa?" Las respuestas a esta pregunta se evaluaron en cuanto a la información elemental sobre cada método anticonceptivo en términos de su forma de administración o aplicación, periodicidad y precauciones en su uso. Posteriormente, a través de una pregunta cerrada se les interrogó sobre la eficacia de una lista de métodos anticonceptivos y se les pidió que los numeraran en orden progresivo, del más seguro al menos seguro.

Las variables que se analizaron en este trabajo fueron: edad, escolaridad, ocupación, estado civil, edad de la menarquia, inicio de vida sexual, uso y conocimiento sobre métodos anticonceptivos y fuentes de información sobre sexualidad y anticoncepción.

En todos los casos el cuestionario fue aplicado al momento del ingreso al Programa de Embarazo Adolescente, por profesionales de la salud con experiencia en la aplicación de encuestas.

■ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La presentación y organización de los resultados se realizaron mediante pruebas de estadística descriptiva: media, desviación estándar y relaciones porcentuales de las variables a investigar. Para el análisis de los resultados se utilizó el programa estadístico *Jandel Sigma Stat* (Versión 2.0 para Windows).

■ RESULTADOS

Características demográficas. En el periodo de estudio, se entrevistó a 100 adolescentes embarazadas durante la consulta prenatal en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González". En todos los casos se trataba de primigestas con una edad promedio de 17.34 ± 1.33 años. Del total, 69 de las adolescentes se encontraba unida (unión libre o casada) al momento de la encuesta. En relación con su ocupación, 90 se encontraban en el hogar y las 10 restantes estudiaban o trabajaban. En términos de su escolaridad, 48 presentaban una escolaridad menor a la secundaria completa (Tabla I).

Prácticas sexuales y anticonceptivas. El promedio de edad al mo-

Tabla I

Características demográficas

Característica	n=100
Estado civil	
Soltera	31
Unión libre	51
Casada	18
Ocupación	
Estudiante	5
Hogar	90
Empleada	5
Escolaridad	
Analfabeta	5
Primaria incompleta	10
Primaria completa	19
Secundaria incompleta	14
Secundaria completa	39
Bachillerato o estudios técnicos	13

mento de la menarquia fue de 12.33 ± 1.4 años y la edad promedio al inicio de la vida sexual de 16 ± 1.4 años. De la muestra total, 76 adolescentes declararon no haber utilizado algún método anticonceptivo en su primera relación sexual; el motivo para no utilizarlo en cerca de la mitad de los casos, fue el desconocimiento de los métodos o su forma de uso. De las 24 que utilizaron algún método anticonceptivo en su primera relación sexual, los más frecuentes fueron los preservativos (79.16%) seguidos de los hormonales orales (16.66%) (Tabla II).

En relación con el conocimiento que demostraron tener, 75 adolescentes aceptaron conocer al menos un método anticonceptivo, de los más reconocidos por su nombre, fueron en primer lugar el preservativo (57.3%) seguido por los hormonales orales (26.6%) y el dispositivo intrauterino (DIU) (14.6%).

Al interrogar sobre el uso de los métodos anticonceptivos conocidos sólo 35 de las 75 que declararon conocer al menos un método, tenían conocimiento sobre la forma adecuada como se emplea el método; es decir, que de la muestra poblacional estudiada, sólo 35 adolescentes embarazadas demostraron identificar y conocer el uso de al menos un método anticonceptivo y 65 ignoraron los tipos de métodos o desconocen su forma adecuada de uso.

Cuando se les interrogó sobre la eficacia de los métodos anticonceptivos, sólo 60 contestaron y de ellas 37 refirieron al DIU como el método más eficaz, 12 al preservativo, seis a los hormonales inyectables, tres a los hormonales orales y dos al ritmo (Tabla III).

Tabla II

Prácticas sexuales y anticonceptivas

Edad en la menarquia (media ± DS)	12.33 ± 1.4
Inicio de la vida sexual (media ± DS)	16 ± 1.4
Uso de anticonceptivos en la primera relación sexual (n=100)	
Positivo	24
Tipo de método utilizado (n=24)	
Preservativo	19 (79.1%)
Hormonales orales	4 (16.6%)
Ritmo	1 (4.16%)
Motivo de no utilizar (n=76)	
Desconoce métodos o no sabe cómo usarlos	35 (46.0%)
No le interesó usarlos	28 (37.0%)
Olvidó usarlos o no planeaba tener relaciones sexuales	10 (13.5%)
Oposición de la pareja	3 (3.90%)

Tabla III

Conocimientos sobre anticonceptivos

Cantidad de anticonceptivos conocidos (n=100)	
Ninguno	25
Uno	19
Dos	20
Tres o más	36
Tipos de anticonceptivos conocidos (n=75)	
Preservativo	43 (57.3%)
Hormonales orales	20 (26.6%)
DIU	11 (14.6%)
Espermicidas	1 (1.3%)
Eficacia de los métodos anticonceptivos (n=60)	
DIU	37 (61.6%)
Preservativo	12 (20.0%)
Hormonales inyectables	6 (10.0%)
Hormonales orales	3 (5.0%)
Ritmo	2 (3.3%)

Al preguntar sobre el inicio de la fertilidad en la mujer, 50 adolescentes lo ignoraron, 44 lo asociaron a las primeras menstruaciones y seis a la presencia de la ovulación. Sobre los días correspondientes al periodo fértil de la mujer sólo 17 contestaron acertadamente.

Al evaluar las fuentes de información sobre anticoncepción y sexualidad, 54 respondieron no haber recibido previamente información y de las 46 restantes, 33 mencionaron haberla recibido en la escuela, nueve en el círculo de amigos y cuatro en el hogar.

Al solicitarles que consignaran la persona con la que desearían acudir, en términos de confianza, para resolver sus dudas sobre sexualidad y anticoncepción, 68 indicaron a su madre, 15 al médico, siete a una amiga, cuatro a la pareja, tres a su maestra y tres a su hermana.

■ COMENTARIO

Es prioritario fomentar la creación de programas de educación para la salud sexual y reproductiva de adolescentes en general y de adolescentes que acuden a las instituciones de salud para la atención de su embarazo; en estas últimas, con el objeto de alcanzar un espaciamiento suficiente con respecto a un futuro embarazo, que les per-

mita planificarlo en mejores condiciones, disminuyendo así el riesgo reproductivo y socioeconómico para la adolescente.

En este estudio, la edad media de inicio de la vida sexual ocurrió a los 16 años, con un lapso entre su primera relación sexual y su asistencia a la consulta prenatal de un año en promedio. El problema se agrava al considerar que se ha observado un incremento importante de la actividad sexual a edades más tempranas[4] y que en nuestro estudio sólo 24% de las adolescentes entrevistadas declararon haber utilizado algún método anticonceptivo.

Los métodos anticonceptivos más conocidos fueron, en el mismo orden, los más utilizados: preservativo, hormonales orales y DIU; sin embargo, identificarlos por nombre no representa un factor que asegure su adecuada utilización.

Más de la mitad de las adolescentes afirmaron no haber recibido previamente información sobre anticoncepción y el resto mencionó haberla recibido principalmente en la escuela y mínimamente en el hogar. De lo anterior resulta evidente que las escuelas y la familia se deben incorporar plenamente en la discusión e información sobre sexualidad y anticoncepción en adolescentes, fomentando una actitud responsable y respetuosa hacia la sexualidad de los demás, sin restringirse a brindar información centrada exclusivamente en aspectos de orden anatomofisiológico.

Siendo, de acuerdo con las adolescentes embarazadas que participaron en este estudio, la madre y el médico las personas en las que depositarían su confianza para resolver sus dudas sobre sexualidad y anticoncepción, la preparación de los padres y médicos es un aspecto vital en los programas de educación sexual para la juventud.

Finalmente, se debe incluir en los contenidos del control prenatal, la información y educación sobre sexualidad, reproducción y anticoncepción, con objeto de fomentar la paternidad responsable y el espaciamiento del próximo embarazo, lo que permitirá concluir metas de carácter personal para la adolescente y una mejor atención a su hijo. ■

■ Referencias

1. United Nations Population Fund. UNFPA and adolescents. New York, NY: UNFPA, 1997.
2. Welti C. La fecundidad adolescente en México. En: Muñoz H ed. Población y sociedad en México. México, Porrúa-UNAM, 1992: 55-79.
3. Infesta G. Las adolescentes frente a la maternidad. En: La salud en debate. Una mirada desde las ciencias sociales. Buenos Aires. Universidad de Buenos Aires 1996: 267-81.
4. García-Baltazar J, Figueroa-Perea JG. Práctica anticonceptiva en adolescentes y jóvenes del área metropolitana de la Ciudad de México. Salud Pub Mex 1992; 34: 1-16.
5. Dirección General de Planificación Familiar. Informe de la encuesta sobre el comportamiento reproductivo de los adolescentes y jóvenes del área metropolitana de la Ciudad de México. México, D.F. Secretaría de Salud, 1988.
6. Ehrenfeld-Lenkiewicz N. Educación para la salud reproductiva y sexual de la adolescente embarazada. Salud Pub Mex 1994; 36: 154-60.
7. Mc Anarney ER. Young maternal age and adverse neonatal outcome. Am J Dis Child 1987; 141: 1053-9.

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Epidemiología del cáncer de cérvix en Latinoamérica

■ Dr. Arturo Novoa Vargas,[1] Dr. Alonso Echegollen Guzmán[2]

■ **RESUMEN**

El cáncer del cérvix uterino (CaCu) en la mujer de Latinoamérica es un problema grave de salud, que ocupa por incidencia y mortalidad el primer lugar en las mujeres de edad productiva. Las campañas de detección oportuna de cáncer (DOC) no han mejorado la supervivencia, por lo que existe un alto porcentaje de mujeres en etapas avanzadas de la enfermedad. La población hispana que radica en el sur de Estados Unidos y de Centroamérica ha incrementado notablemente las cifras hasta tres veces la incidencia y la mortalidad por CaCu. Las bajas coberturas de la pesquisa del CaCu en la población latinoamericana con nivel económico bajo, la sobrepoblación, la desnutrición y la falta de educación sexual a los grupos de alto riesgo, son las principales causas de falla para mejorar la supervivencia.

Palabras clave: Cáncer del cérvix uterino (CaCu), incidencia, morbimortalidad, virus del papiloma humano (VPH), Latinoamérica

(Novoa Vargas A, Echegollen Guzmán A. Epidemiología del cáncer de cérvix en Latinoamérica. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 243).

■ **ABSTRACT**

Uterine cervical cancer in Latin American women is a serious health problem. It is the first cause of death among women in their productive years. The programs of early detection haven't improved the survival rates, and so, there is a high prevalence of women with advanced stages of the disease. Hispanic people living in Southern of USA and Central America have an important increase up to three-fold the incidence and mortality attributable to cervical cancer. Poor coverage of cervical cancer detection in Latin American women, low income, population overgrowth, malnutrition and poor sexual education among high risk groups, are the main reasons that threatens survival.

Key words: Cervical cancer (CaCu) incidence, morbidity-mortality, Human Papilloma Virus (HPV), Latin America.

(Novoa Vargas A, Echegollen Guzmán A. Cervical cancer epidemiology in Latin America. Ginec Obstet Mex 2001; 69: 243).

■ INTRODUCCIÓN

El cáncer del cuello de la matriz o cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública a nivel mundial, que afecta con mayor intensidad a mujeres de habla hispana y en particular a las latinoamericanas de edad productiva en forma considerable, es la causa número uno de mortalidad por neoplasia maligna en las mujeres de países en desarrollo.[1]

Se estima que la tasa de incidencia de CaCu desde 1980 se ha incrementado considerablemente y que desde ese mismo año ocupa la segunda causa de muerte en todo el mundo. Los trabajos desarrollados al respecto indican que la gran mayoría de los casos se encuentran en poblaciones latinas con etapas avanzadas de la enfermedad.

Las mujeres latinas de 35 a 55 años de edad padecen con mayor frecuencia cáncer del cuello uterino, a pesar de las campañas de detección oportuna de cáncer (DOC). En los sistemas de salud en América Latina el CaCu y el cáncer de mama, están incluidos en los programas prioritarios de atención médica; la mortalidad por estas dos entidades no ha mejorado en forma significativa debido a las bajas coberturas existentes.[3]

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo de la epidemiología

Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd. Victoria, Tamaulipas
[1]Cirujano Oncólogo. Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 1; [2]Médico farmacólogo Coordinador de Investigación Delegacional

de CaCu en los países de Latinoamérica. Se utilizó como base científica la revisión de la literatura médica a través de Internet, el sistema Medline y las publicaciones de revistas médicas incluidas en el *Index Medicus* de países latinoamericanos, que informaron en los últimos 13 años investigaciones de carácter epidemiológico relacionadas con el cáncer del cérvix uterino; se comentan los principales factores de riesgo asociados y los motivos de la falla en las campañas de detección oportuna para las neoplasias del cuello del útero.

■ DESARROLLO

Su origen debe ser considerado como multifactorial, ya que no se ha reproducido un agente causal que por sí solo manifieste la neoplasia en el cérvix. Hoy por hoy la teoría viral como agente promotor es sin duda la más importante; numerosas evidencias experimentales sugieren que algunos virus del papiloma humano (VPH) están implicados en la patogénesis del cáncer anogenital y particularmente en el CaCu. Los subtipos considerados de bajo riesgo y poco asociados con cáncer cervical son los subtipos 6 y 11. Los considerados de alto riesgo son los subtipos 16, 18, 31 y 35; estos últimos relacionados con la participación del oncogen c-myc.[4]

En América Latina (Tabla I) se ha registrado una mayor incidencia de CaCu entre los 35 y los 65 años; en los países en desarrollo como en México las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) han sido documentadas a partir de los 20 años, pero predominan en la cuarta década de la vida. La mayor incidencia del cáncer *in situ* se observa entre los 30 y 39 años, mientras que la mayor frecuencia de los microinvasores e invasores se detectan en la sexta década de la vida y la menor en la tercera.[1,2,5] Se ha encontrado mayor riesgo si el primer parto ocurre antes de los 16 años, tanto para alteraciones displásicas como para cáncer cervical. El riesgo aumenta si el parto ocurre en el primer año después del inicio de la vida sexual. La multiparidad también tiene una fuerte asociación con el CaCu, sobre todo en mujeres con más de tres hijos, especialmente en pacientes de clase social media-baja y una deficiente nutrición, baja en folatos.[6]

Es importante la profesión de la pareja sexual, ya que se ha visto que la presencia de la neoplasia es cuatro veces mayor en parejas de campesinos que en las de obreros o profesionales. El CaCu debe ser considerado dentro de las enfermedades de transmisión sexual, de la pobreza y de la nutrición deficiente en la mujer.[3,7] El tabaquismo se ha asociado con la alteración de las células escamosas a todos los niveles tanto del aparato respiratorio como de los genitales.[8] El papel etiológico de los anticonceptivos orales no ha sido totalmente relevante, sobre todo en mujeres con diagnóstico previo de displasia, en las que tiene una transformación más rápida hacia un carcinoma *in situ* o al invasor. Durante las dos últimas décadas, las infecciones de transmisión sexual han sido relacionadas con aumento en el riesgo de presentar la enfermedad.[9]

■ RESULTADOS

La incidencia del CaCu en los países de América Latina varía de acuerdo al país, nivel socioeconómico y si es buscado en población rural o urbana; una de cada 1,000 mujeres de 35 a 55 años padece CaCu. Si analizamos la incidencia calculada en mujeres de 25 o más años se ha ubicado como la segunda en orden de frecuencia y para la población femenina, en el primer lugar. En el grupo de 30 a 44 años es la tercera causa de muerte y una de las primeras diez en todos los grupos de edad hasta los 64 años.[3]

Por orden de frecuencia: El Salvador, Nicaragua, Colombia, Guatemala y Cuba ocupan los cinco

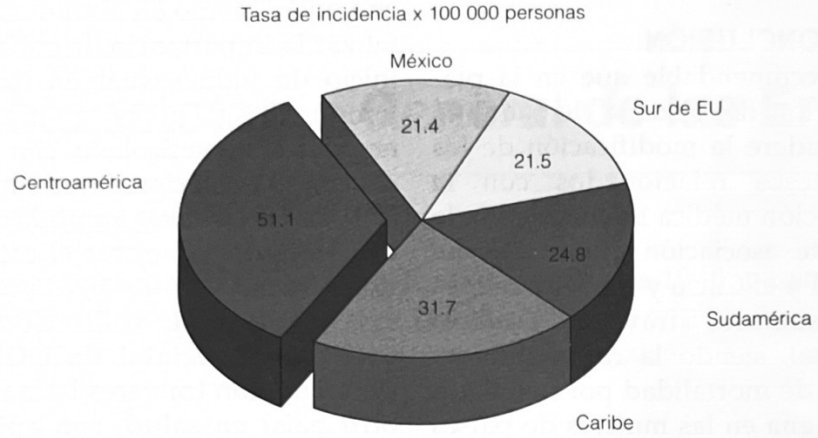
Tabla I

Epidemiología del CaCu en Latinoamérica
Factores de riesgo cara el cáncer del cuello uterino

Factor	Bajo riesgo	Alto riesgo
Edad	< 30 años	> 45 años
Inicio de vida sexual	> 25 años	< 17 años
Paridad	Nuliparidad	Multiparidad
Número de embarazos	< 3 embarazos	> 4 embarazos
Resolución de los embarazos	Cesárea	Parto normal
Nivel socioeconómico	Alto (citadino)	Bajo (rural)
Étnico-geográfico	blanca-ciudad	negra-costas
Tabaquismo	negativo	positivo
Nutrición	adecuada	deficiente (folatos)
Enfermedades	—	Diabetes, IVPH. IHV2 SIDA, Clamidiasis

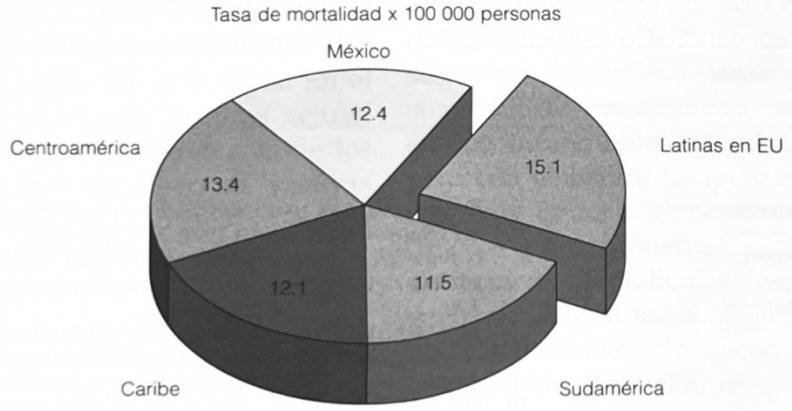
IVPH= Infección por el virus del papiloma humano
IHV2= Infecciones por el herpes virus tipo 2
SIDA= Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Figura 1



Cáncer cervicouterino en Latinoamérica

Figura 2



Cáncer cervicouterino en Latinoamérica

primeros lugares en incidencia por 100,000 habitantes. En Estados Unidos de Norteamérica, durante 1990 el número calculado de nuevos carcinomas cervicouterinos fue de 13,500 casos, cifra relacionada con la inmigración de mujeres latinas principalmente de: El Salvador, Guatemala, Nicaragua y México a los estados del sur Estados Unidos de Norteamérica.[10]

En forma global la incidencia es mayor en los países de Centroamérica con una incidencia de 51.0 x 100,000 habitantes (Figura 1).

No se ha logrado el impacto favorable en el control de las defunciones por CaCu en Latinoamérica. Los tumores malignos están dentro de las primeras diez causas de mortalidad, sólo superados por las enfermedades del corazón. El cáncer más frecuente en la población femenina seguirá siendo por muchos años el CaCu mientras el nivel sociocultural y la educación de la enferma no cambien en nuestro medio, así mismo, es la principal causa de muerte por tumores malignos en la mujer.

Por orden de frecuencia: Guatemala, Colombia, Nicaragua, El Salvador y México; son los países que tienen mayor mortalidad por 100,000 habitantes.

Durante 1990 se registró en México una tasa de mortalidad por CaCu de 5.27 x 100,000 habitantes, la cual se incrementó a 12.4 x 100,000 habitantes en seis años.[11] Las investigaciones sobre tendencia de la mortalidad indican que ésta se ha incrementado durante los últimos cuatro años, así como la frecuencia en inmigrantes latinas al sur de Estados Unidos, con una tasa de mortalidad de 15.1 x 100,000 de 1984 a 1986, que es la más alta que se ha informado en las mujeres latinas con CaCu (Figura 2).[12]

■ DISCUSIÓN

Tomando en cuenta al método de pesquisa como indispensable para el diagnóstico de la enfermedad en etapas curables, la tendencia debe ser el control de las mujeres jóvenes asintomáticas con lesiones precursoras, mejorando los métodos de sensibilidad y especificidad del Papanicolaou.[13] Las defunciones por CaCu en América latina se incrementan ya que existe deficiencia en cuanto a la cobertura de la pesquisa para este mal, como lo informa en este sentido Helena E. Restrepo,[1] quien encontró en Santiago de Chile que 71.5% de los pacientes con cáncer invasor, NO se habían realizado examen citológico en los últimos cinco años previos al diagnóstico. En los resultados en la mayoría de los estudios epidemiológicos en Latinoamérica persisten en los registros como una

de las principales causas de muerte en la mujer de edad productiva y no deja de ser un reto para los servicios de salud.[1] El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), tiene 60% de la cobertura en salud de mujeres en el país, pero tiene control de las mujeres con alto riesgo para CaCu sólo 30%, lo que habla del crecimiento importante de su población de aseguradas y la irregularidad de la adhesión al método de pesquisa.[14] Llama la atención el crecimiento de mujeres latinas que radican en el sur de Estados Unidos, cifra que rebasa los tres millones de mujeres en edad reproductiva.[7]

En los últimos tres lustros hasta 1998, la mortalidad a nivel mundial por CaCu no ha mejorado, se mantiene en un rango de 3.3 a 4.7 defunciones por 100,000 habitantes.[15]

■ CONCLUSIÓN

Es recomendable que en la planeación del sistema de salud se considere la modificación de los procesos relacionados con la atención médica integral, dada la fuerte asociación que existe del VPH y el CaCu y sus precursores transmitidos a través del contacto sexual, siendo la causa número uno de mortalidad por neoplasia maligna en las mujeres de países en desarrollo con un pico de prevalencia de la infección en mujeres latinas entre los 22 a 28 años. Por lo tanto, se debe enfatizar que la clave para mejorar la supervivencia de las mujeres latinoamericanas con CaCu está en relación directa la educación de la población blanco o de alto riesgo, tanto en mujeres como en hombres; enfatizar la importancia de evitar el inicio de vida sexual en forma temprana, teniendo como piedra angular al Papanicolaou, con una cobertura poblacional que supere 80% de las mujeres candidatas a desarrollarlo y mejorar el estado nutricional.

Por último, la utilización de una cartilla estatal de DOC y de migración (mujeres latinas en otro país) en salud, con aplicación basada en un consentimiento informado a toda población femenina que haya iniciado vida sexual después de los 15 años que servirá para un mejor control del bienestar de la mujer latinoamericana. ■

■ Referencias

1. Restrepo HE, González J, Roberts E, Litvak J. Epidemiología y control del cáncer del cuello uterino en América Latina y el Caribe. Bol Sanit Panam 1987; 102: 578-591.
2. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F et al. Factores de riesgo del carcinoma invasor del cuello uterino en América Latina. Bol Sanit Panam 1990; 109: 6-23.
3. Proyecto latinoamericano en Cáncer (LACRIP). Epidemiología del cáncer en América Latina, Sao Paulo, mayo, 1986.
4. Pillai MR, Lakashmi S, Sreekala S, et al. High-risk human papillomavirus infection and E6 protein expression in lesions of the uterine cervix. Pathobiology 1998; 66: 240-246.
5. Reeves Wc, Garl HE, Johnson PR, et al. Risk factor for genital papillomavirus infection in population at high and low risk for cervical cancer. J Infec Dis 1994; 170: 552-558.
6. Parazzini F, la Vecchia C, Negri E, et al. Risk factors for cervical intraepitelial neoplasia. Cancer 1992; 69: 2276-2282.
7. Becker TM, Wheeler CM, NcGough NS et al. Sexually transmitted disease and other risk factors for cervical dysplasic among south westhern hispanic and no-hispanic white women. JAMA 1994; 271: 1181-1188.
8. Novoa VA, Tenorio GF, González MJL. Tabaquismo y cáncer ginecológico Rev Inst Nal Perinatol 1992; 7: 3-8.
9. Muñoz N, Bosch FX, De San José S, Viladio P, et al. El virus del papiloma humano en la etiología del cáncer cervicouterino. Bol Sanit Panam 1993; 119: 301-308.
10. Howard WJ. Cáncer cervicouterino. Clin Obst y Gyn 1990; 4: 789-798.
11. Registro histopatológico de neoplasias en México. Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud 1996: 3 -12.
12. Hernández AM y col. Evaluación del Programa de detección oportuna del cáncer cervicouterino en la ciudad de México. Gac Med Mex 1994; 130: 201-209.
13. National Institutes of Health (NIH). Cervical cancer. Summary of the NIH consensus. Rev Sal Pub-Pan Am J Public Health 1997; 1: 330-332.
14. Sistema Integral Medico Operativa (SIMO) 2000, Instituto Mexicano del Seguro Social.
15. Moahr BA et al. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. México: Secretaría de Salud, 1998.

Ginecología y Obstetricia de México

Hace 55 años

Histopatología General de las Endometriosis

■ DR. TOMÁS PERRÍN

Artículo publicado en el número 1, enero-marzo de 1946, páginas 53 a 65.
Se reproduce textual de acuerdo con la redacción original.

Las endometriosis, tan interesantes desde múltiples puntos de vista, principalmente patogenéticos, anatómicos y fisiopatolóticos, carecen de aspectos estructurales propios. El único interés histológico que pueden presentar reside en su ectopia. En el hallazgo de arquitecturas celulares que no responden a la de los tejidos que las albergan, y cuyas características microscópicas pueden variar según los estímulos humorales, como en el endometrio acaece.

Describir histológicamente las endometriosis, es punto menos que repetir el cuadro estructural del endometrio. En aquellas, como en éste, aparte elementos conjuntivos y vásculo-nerviosos, existe un parenquima glandular y un llamado estroma celular, morfológicamente indiferenciado pero fisiológicamente característico. Ambos de exquisita sensibilidad a las excitaciones hormonales ovarias y ante-hipofisiarias; uno y otro lábiles en extremo y en extremo regenerables.

Recordemos, concisamente, algunos datos.

El parenquima glandular continúa el epitelio de revestimiento interno del útero y a él queda adscrito con prolongaciones tubulares, rectas, onduladas, o sinuosas.

Cuboideas sus células o cilíndricas de altura media en los lapsos intermenstruales —tanto en la superficie de revestimiento, cuanto en los infundibulos glandulares, pero con cinocilios temporales en aquella y en las regiones externas de estos— bajo influencia de la creciente incrección folicular de estrógenos se alargan hasta alcanzar el tipo cilíndrico alto coincidiendo con la ovulación. Tras ella, el epitelio superficial se aplana totalmente.

La microquimia y la fina citología mitocondrial revelan actividad clínica en el epitelio superficial uterino desde los primeros momentos de la etapa postovulatoria, o luteínica, bajo la acción de la progesterona del cuerpo amarillo. La intensidad de ella palidece y acorta las células, que tras profusa liberación de mucina y de glucógeno, principalmente, se citolisan.

Lo mismo ocurre en el epitelio de las porciones glandulares externas; no así en el de las internas o profundas de los tubos, vecinas al parenquima muscular. Epitelio inmaduro acaso, sensible a las hormonas estrogénicas; pero no parece serlo a la progesterona.

Durante el periodo menstrual, desprendese y arrastra la hemorragia el epitelio tegumentario, siendo regenerado por proliferación del de revestimiento glandular. Con prontitud tal que finalizada la menstruación, la superficie uterina se muestra íntegra. Novak admite que en este proceso de integración pudiera intervenir una metaplasia epitelial de los elementos superficiales embrionarios del "estroma". El epitelio hemos dicho, es de células cúbicas o cilíndricas, con pestañas vibrátiles. Añadamos que estas se desprenden al iniciarse las manifestaciones secretorias; y que entre las células ciliadas abundan las caliciformes mucíparas.

Las glándulas tubulosas, responden —desde el punto de vista anatómico— con un aumento de volumen y una disposición anfractuosa, a la excitación hormonal estrogénica que procede a la

Profesor de Histología de la F. de Medicina Anatomopatólogo del Hosp. Español. México, D. F.

ovulación, y a las estrogénica y progesterónica que la siguen.

Al terminar la fase hemorrágica las glándulas se presentan aisladas rectas, estrechas y cortas. Más tarde se hipertrofian, amplían su luz y muestran un trayecto flexuoso, moderadamente acusado en el intervalo intermenstrual. Tras la ovulación la hipertrofia prosigue, y con ella el estado helicoidal y como festoneado de las glándulas, con evidentes muestras de actividad secretora, la que culmina en las últimas etapas del periodo premenstrual. Dichas alteraciones glandulares son más acentuadas en la región media de estos órganos que en las terminales; ya excretora, ya basal. Los acúmulos de glucógeno y de mucina también parecen confinarse en zonas glandulares intermedias. El comienzo de la actividad secretora de las células se delata por vacuolas subnucleares de cuya aparición parece ser principalmente responsable la progesterona.

El flujo menstrual, que arrastra el epitelio superficial uterino, elimina también los cuellos glandulares.

El llamado estroma endometrial, finalizado un ciclo, está constituido por pequeñas células de núcleo redondo y protoplasma escaso entre fino retículo conjuntivo; algunas presentan fases mitósicas. Al comenzar el siguiente, se advierte espesamiento de esta capa y mayor vascularización sin modificaciones ostensibles en el volumen ni en la morfología celulares. Poco antes de la fase hemorrágica las células presentan núcleo granuloso, rodeado de una bien visible faja protoplasmática; se hipertrofian tomándose deciduoides. Hay ectasia vascular y edema.

En el embarazo, las glándulas endometriales, irregulares, tortuosas, dentadas presentan un epitelio de elementos bajos, cromófobos, y en actividad secretora. Pero el cuadro endometrial típico de gravidez, se encuentra en el estroma interglandular, principalmente en las zonas de la región externa o compacta, donde se desarrollan amplios islotes de deciduocitos, grandes células poligonales de protoplasma claro, y en disposición pavimentosa.

En la zona media o esponjosa de la caduca uterina el estroma está reducido a delgados y muy sinuosos tabiques celulares. Las glándulas, en cambio, muestran en esta región su más complicada disposición anfractuosa. En las porciones profundas de ellas —que, como las superficiales o cuellos glandulares, conservan cierta normalidad morfológica— las células son cuboides, sin manifestaciones de trabajo secretor, e insensibles, al parecer, a toda provocación hormonal.

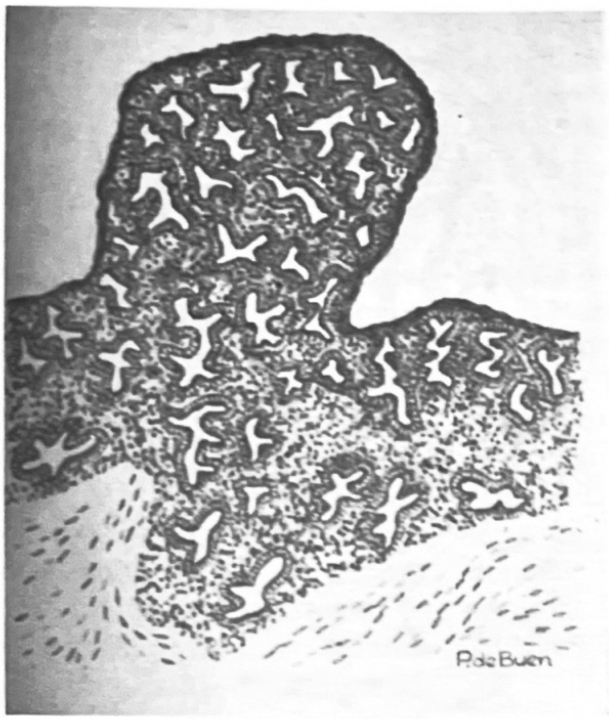
En la menopausia no es infrecuente una hiperplasia glandular y estromática, a veces adenocística y aún con efusión sanguínea. Parece ser debida al hiperestrogenismo que acompaña al proceso mencionado pero en sus etapas avanzadas se ha achacado a increciones estrogénicas antehipofisarias, a alteraciones en el metabolismo de los esteroles (con acción análoga) y aún a carcinomas granucelulares o mensequimomas feminizantes del ovario, también con incrección de estrógeno, y responsables de hiperplasias y hemorragias del endometrio.

Más tardíamente, la capa endometrial, atrofiada y con densa infiltración linfomonocitoide y plasmocítica, puede ser asiento de una metaplasia epitelial escamosa senil que, espesamente estratificada, constituye a veces un estado de ictiosis uterina.

Antes de seguir adelante, debemos dejar constancia de que, aunque respetado en las precedentes líneas el modo de pensar de autores reputados, consideramos errónea la división estructural del endometrio en parte parenquimatosa o glandular y parte estromática o celular interglandular. Es para nosotros firme creencia que tan parenquima, tan tejido noble y funcional es el glandular como el intrerglandular —de actividades fisiológicas diferentes, es cierto, aunque concordantes y que la modesta denominación de estroma debe aplicarse al esqueleto endometrial al armazón de reticulina y de colágena sustentánculo protector de células, de vasos y de formaciones glandulares. Tampoco estimamos acertado que a la supuesta parte estromática se la denomina "tejido citógeno" ya que con esta ambigua denominación se conoce al tejido linfoide y aquella no guarda con este más que un vago parecido morfológico.

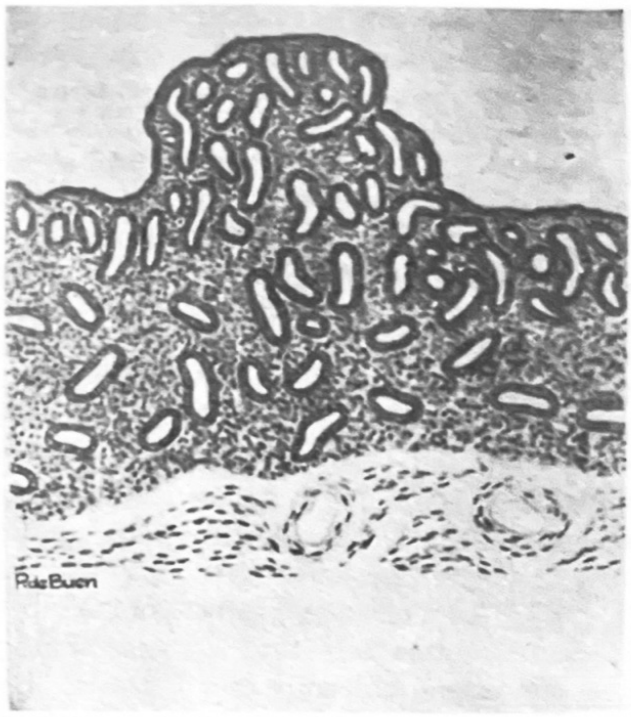
En resumen; como es bien sabido, no sólo fisiológica sino histopatológicamente el ciclo menstrual por el que pasan las estructuras endometriales típicas normales, y típicas ectópicas o endometriosis, y con menos fidelidad las atípicas, proliferativas o endometriomas consta de dos principales períodos el de preovulación y el de postovulación; el primero, de tipo proliferativo o de hiperplasia obedeciendo a la increción ovárica folicular de estrógeno y el segundo de hipertrofia, prograviídico o secretor bajo el influjo de la doble increción estrogénica y de progesterona del cuerpo

Figura 1



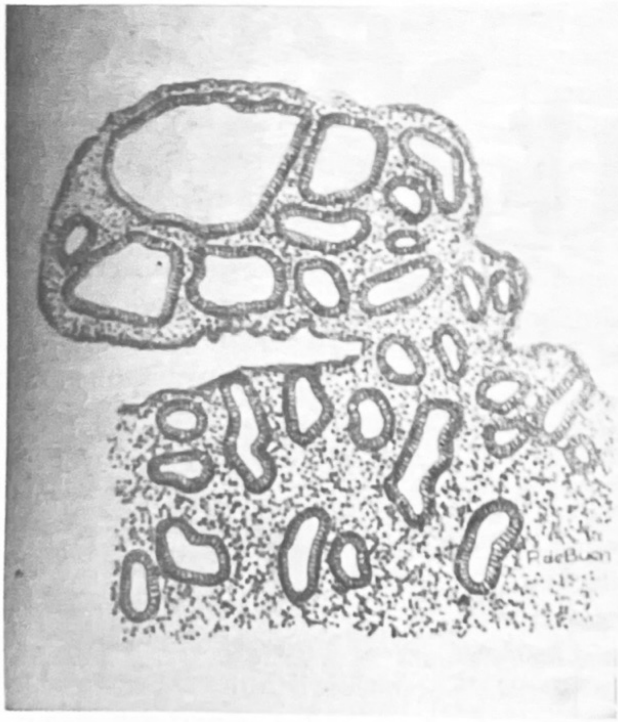
Zona restriginda de hiperplasia endometrial, glandular y "estromática", o manifestación histológica inicipiente de la llamada edometriosis endometrial.

Figura 2



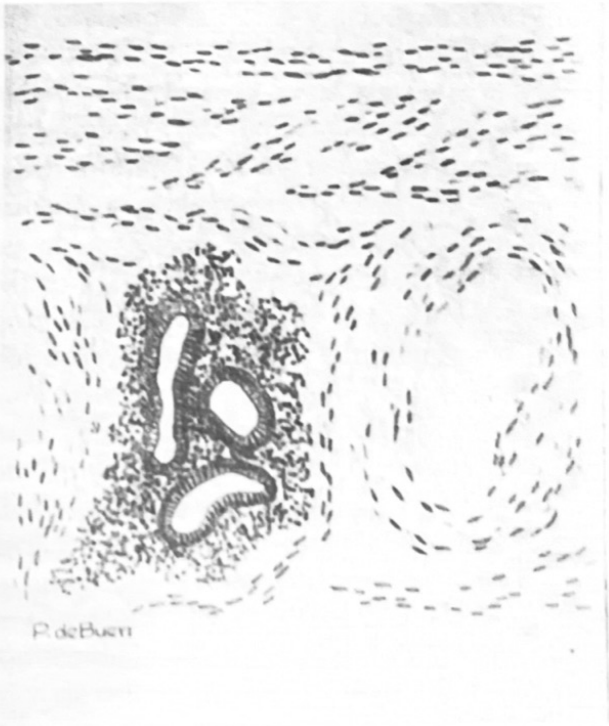
Zona análoga con manifestaciones precursoras de actividad glandular (vacuolas infranucleares).

Figura 3



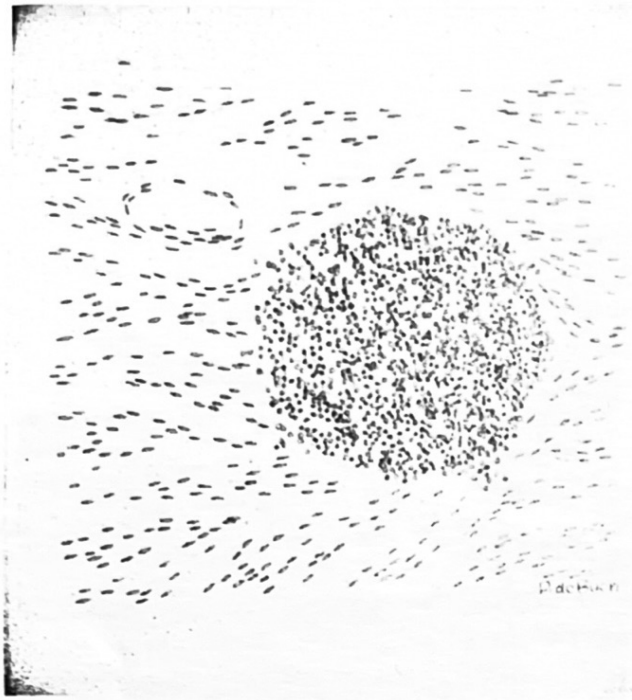
Pequeño polipo enodometrial adenocistíco o endometrioma endometrial poliposo.

Figura 4



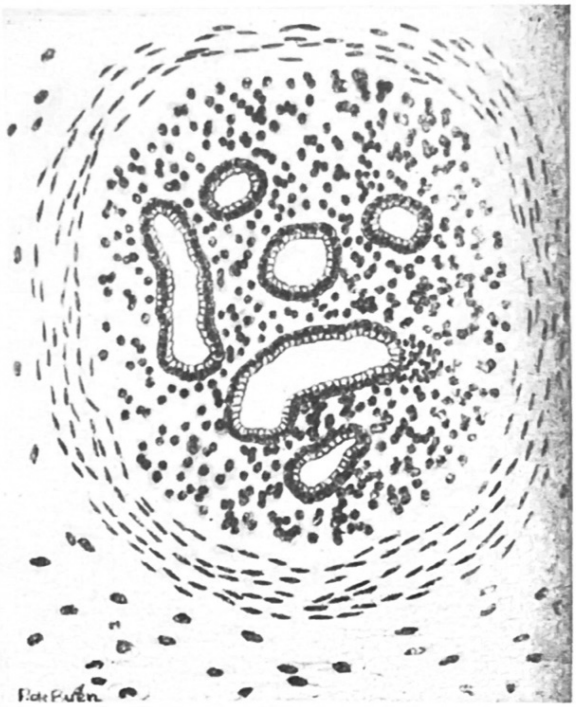
Endometriosis miometrial integral (glandular y "estromática")

Figura 5



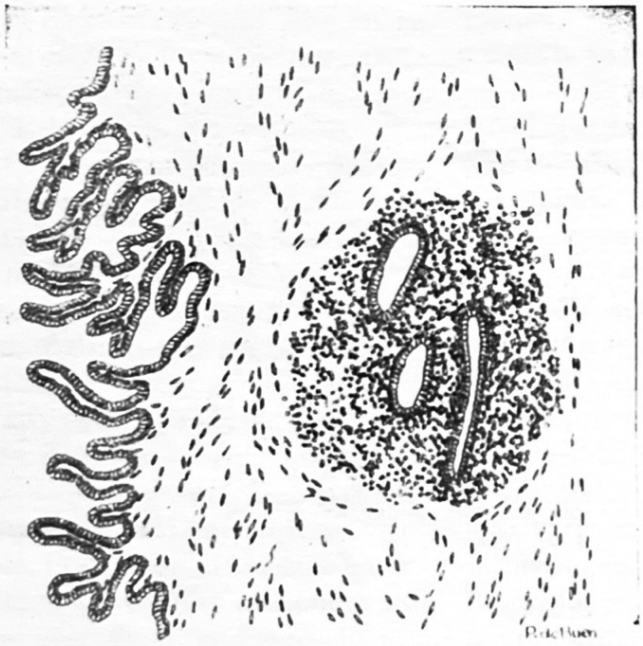
Foco de endometriosis miometrial "estromática"; pseudosarcomatosa.

Figura 6



Mioendometrioma del septo recto-vaginal. Adenomioma de antiguos autores. Adenomiosis de Novak.

Figura 7



Endometriosis tubárica.

Figura 8



Endosalpingiosis tubárica.

lúteo. Aparte el de hemorragia, que cierra el ciclo, y de reparación, que le inicia.

El cuadro histopatológico de las endotriosis carece, repetiremos, de fisionomía propia; para esta afirmación es rigurosamente cierta, cuando, la observación se circunscribe extrictamente al proceso. Cuando tratándose de su manifestación típica, la ectópica, el campo del microscopio se extiende sólo sobre ella.

Parenquima y "estroma" reproducen exactamente la diversidad de cuadros microscópicos que acabamos de considerar; formaciones endometriales en reposo, en proliferación en secresión, en proceso hemorrágico, en tranformación deciduoide o decidual. Sólo en procesos atípicos, principalmente en los neoplasmoides o endometriomas, pueden comprobarse otros aspectos: adenomatosos miodenomatosos, quísticos, deciduomatosos.

Pero la observación amplia, general, topográfica, a pequeño aumento, de la endometriosis típica da al cuadro microscópico extraordinario interés, ya que el islote endometriósico aparece incrustado en las estructuras tisulares de órganos diversos. Y este contraste, esta dislocación histológica es su más típica peculiaridad. Edometrio enclavado en regiones profundas del miometrio, o circundando, por estados evolutivos diversos de los folículos de Graaf; o entre asociaciones miovásculo-conectivas y endócrinas de la zona medular ovárica; alojados en la arquitectura membranosa del peritoneo o de septos ligamentosos diversos; o en las estructuras musculares o cabe las franjas tubáricas; o en zonas más o menos alejadas del epitelio malpighiano de la vulva, de la vagina o del cuello uterino; endometrio de topografía entérica, con frecuencia en las túnicas musculares o serosa del apéndice o del recto; o entre sus formaciones linfoides. Estos contrastes tisulares son la característica histológica de la endometriosis.

Sin embargo, tales islotes de mucosa uterina, precisamente por ser capaces de responder a estímulos hormonales pueden llegar a perder todo su típico aspecto anatómico. Esta afirmación que parece paradógica se explica porque si bien las fases cíclicas proliferativas y aun las secretorias moderadas, no harían otra cosa que acentuar los caracteres del tejido, en las fases hemorrágicas la sangre, no liberada, se colecta en cavidades más o menos grandes, a veces enormes, constituyendo el endometrioma quístico, el "chocolate cyst" —por el aspecto del espeso contenido hemático— de los autores americanos, aunque fuera abusivo considerar todo enquistamiento glandular hemático como derivación endometriomatosa.

Cuando en las paredes quísticas persisten estructuras endometriales como acaece en gran número de quistes gelatinosos por retención de secreciones coloides, se impone también el diagnóstico histopatológico de endometrioma quístico. Hemo y gelocistomas tienen, muy frecuentemente, sede ovárica. Para estos últimos, propuso Pick la denominación latina de "adenoma endometroides ovarii".

El hallazgo de monocitos fagocitando pigmento en las márgenes de un quiste hemático le considera Novak como patonognómico de la naturaleza endometriósica de éste. No encontramos muy razonado este acerto ya que toda extravasación sanguínea puede provocar análoga reacción de espodofagia. Sí consideramos, en cambio de gran valor diagnóstico (a falta de estructuras más típicas) la presencia de células deciduoides, o francamente deciduales como se comprueba en algunos hemocitomas de mujeres con endometriosis que han sufrido uno o varios embarazos. Para Geist, tiene dicho valor (en ausencia de formaciones glandulares o citógenas endometriales) la presencia de células musculares lisas en las paredes quísticas, lo que ha sido explicado por persistencia y evolución tardía de leiomioblastos, restos de los que escoltaron el conducto salpingo-uterino en el desarrollo fetal.

Entre las endometriosis simples y los endometriomas quísticos, se comprueban fases de transición, fijas o evolutivas, que debemos considerar como endometriomas adenocísticos reproduciendo la lesión histológica uterina considerada como una simple hiperplasia por algunos autores y a lo que dió Novak en 1924 la denominación morfológica de *Swisschese pattern*, o tipo queso de Gruyére.

Hay pseudoendometriosis tubáricas y ováricas, constituidas por mucosa tubárica aberrante y llamadas, endosalpingiosis por Sampson. Pero con este término se conocen también —aunque incorrectamente empleado endometriosis verdaderas localizadas en el espesor mismo de las paredes tubáricas.

La distinción histológica entre estas endometriosis y las salpingiosis no es fácil: sin embargo, las células glanduloides en este último caso no suelen tener carácter secretor; son más altas (carácter que, al parecer, se acentúa considerablemente en las etapas inter-

menstruales) y suelen conservar sus cinocilios. Faltan además, las estructuras microcelulares interglandulares características del endometrio.

En el útero, en las trompas, el espesor de las formaciones ligamentosas úterosacras, en el septo vaginal, y en los ligamentos redondos, principalmente, han podido observarse mioendometriosis (adenomiomas de antiguos autores y adenomiosis, de Novak) es decir, endometriosis simples o quísticas, con franca asociación de leiomiocitos.

En la cicatriz umbilical los endometriomas desarrollados, al parecer, por diferenciación de restos celómicos, no presentan carácter histológico especial salvo el fondo fibroso y la frecuente fidelidad de los cambios morfológicos y estructurales con paralelismo al ciclo de ovulación. Sus características anatomopatológicas y fisiopatológicas son, en cambio más notables, ya que —como es bien sabido— en los períodos menstruales pueden ser dolorosos y exteriorizarse como nódulos tumefactos, violáceos y aún sangrantes. Sintomatología recogida también en algunos casos de endometriomas cicatriciales de laparatomizadas. En ellos, aún más que en los anteriores, resalta el contraste entre los islotes de la mucosa uterina y su recio soporte de hacer colágenos.

En el peritoneo se han observado endometriosis en las que la ectasia de alguna cavidad glandular ha llegado a recordar la uterina. Sin embargo parece excesiva la consideración que de ellas hace Letulle, citándolas como "minúsculos úteros aberrantes".

En la vejiga urinaria se han comprobado extructuras endometriósicas bajo el mesotelio peritoneal, entre la arquitectura plexiforme de células musculares lisas, rodeadas de los elementos conectivo-elásticos de corion, o disociando las capas celulares del epitelio de revestimiento, aflorando éste y aún rebasándole en, formaciones polipoides.

A las formaciones de tejido endometrial encontradas en los senos de ganglios linfáticos de la cavidad pélvica, se les ha designado el carácter de simples arribos embólicos.

Para estas endometriosis aberrantes se ha propuesto el término de *solenoma* "que tiene la ventaja de no prejuzgar nada", dice Letulle, aunque nosotros creemos ver en aquel una franca etimología de "tumor de formaciones tubulosas".

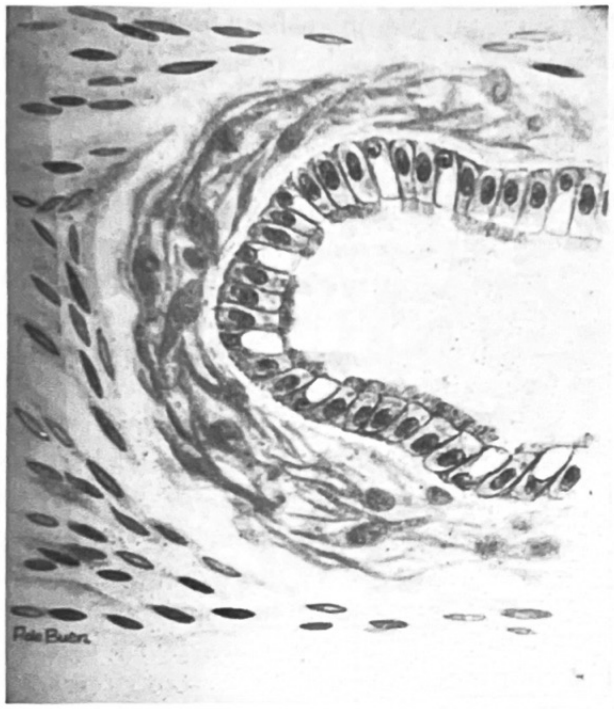
Las localizaciones extrapélvicas son mucho menos frecuentes y, al parecer, con caracteres histo y fisiopatológicos menos acusados

Más discutible es la entidad histopatológica de las endocervicosis, de Goodall ya que en estos casos se trata de la presencia de glándulas mucíparas sin estroma específicos, y sin irritabilidad hormonal. Difícil estimamos —por nuestra parte jamás nos comprometeríamos a ello— diagnosticar una endocervicosis extrauterina. Y respecto de las uterinas y cervicales sería poner un nombre nuevo a las hiperplasias glandulares, simples o quísticas, a los adenomas y aún a los epiteliomas puros de células cilíndricas; derivaciones todas ellas de las formaciones glandulares del cervix.

Como un simple cambio de denominación pueden estimarse también los engrosamientos generalizados de la mucosa uterina o endometriosis endometriales que comprenden a las antes llamadas endometritis hipertróficas, y a las hiperplásicas; las que por carecer de esenciales signos inflamatorios no merecen, en realidad, designarse bajo estos últimos términos. Estas endometriosis, con cambios deciduomatoides en los elementos interglandulares, serían, para Gerin-Lajoie, las endometritis deciduales de los antiguos autores franceses. Respecto de los espesamientos localizados, pediculizados o sesiles y antes llamados polipos adenomatosos o adenocísticos por constar de neoformaciones glandulares acompañados generalmente del "estroma" uterino a veces con elementos deciduomatoides y, por lo general, muy vascularizados, enriquecen su sinonimia con la denominación de endometriomas. Voz que merece aplicarse a toda endometriosis o mioendometriosis con tendencia más o menos acusada a la individualización anatómica o —si difusas— cuando presentan francas manifestaciones proliferativas.

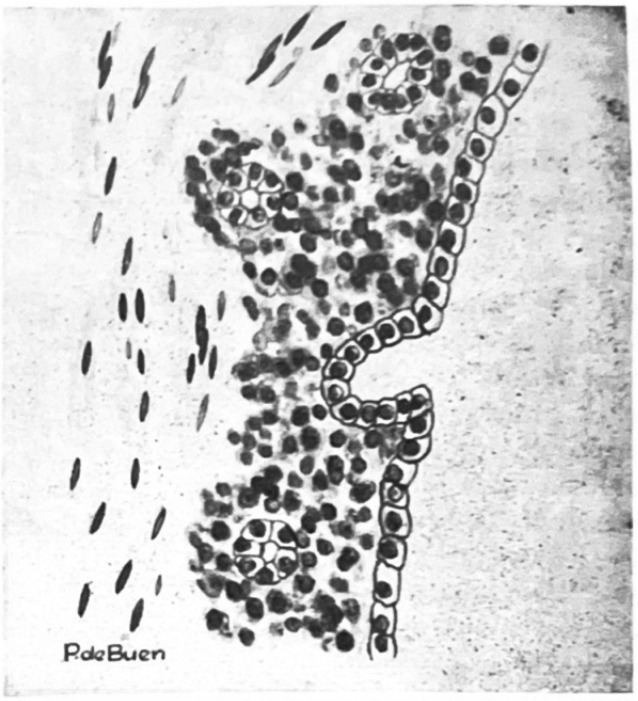
Las endometritis intersticiales de ayer; es decir, histológicamente, la hiperplasia del poco acertadamente llamado estroma uterino, con hipoplasia, rara vez aplasia del parenquima glandular, y cuya estructura de cuadro sarcomatoide se reduce a pequeñas células fusiformes de núcleo oval y cromatina frecuentemente anular o a elementos esferoidales, linfocitoides, globocelulares, alojados en un fino y verdadero estroma de precolágena, constituyen hoy las endometriosis endometriales estromatosas. Convencionalmente se admite en ellas el tipo agudo, en el que predominan células esferoides y ovoideas hormonosensibles, y el crónico mucho más común de células fusiformes, algunas con caracteres de fibroblastos y de excitabilidad restringida.

Figura 9



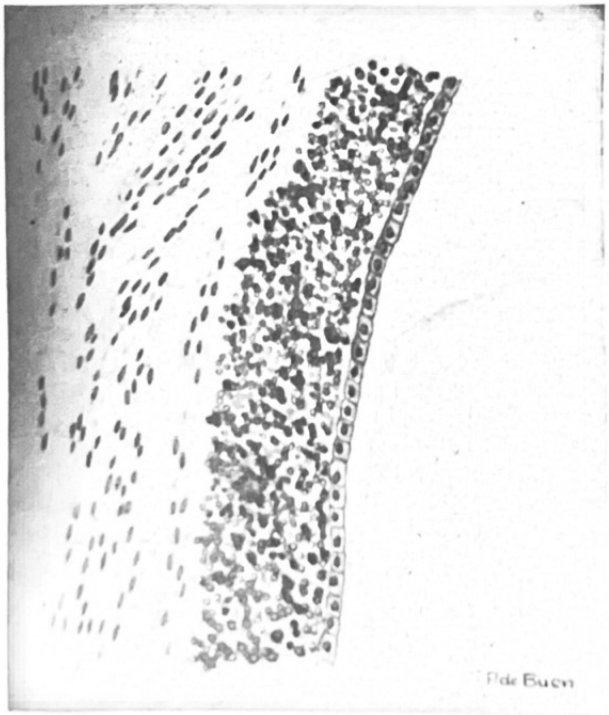
Epiteio ciliado, en la endosalpingiosis.

Figura 10



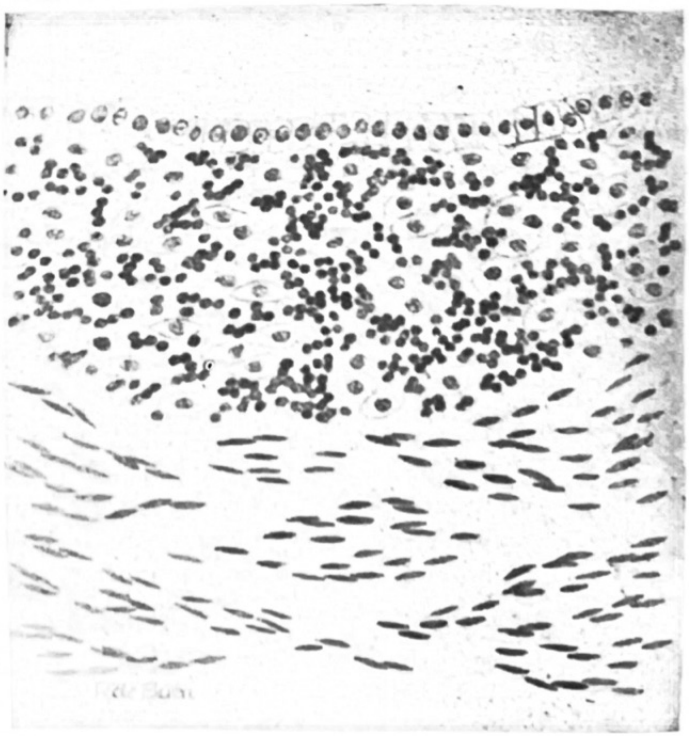
Pared de un cistoma ovárico de origen edometrial, (Endometrioma quístico) en el que son reconocibles formaciones glandulares.

Figura 11



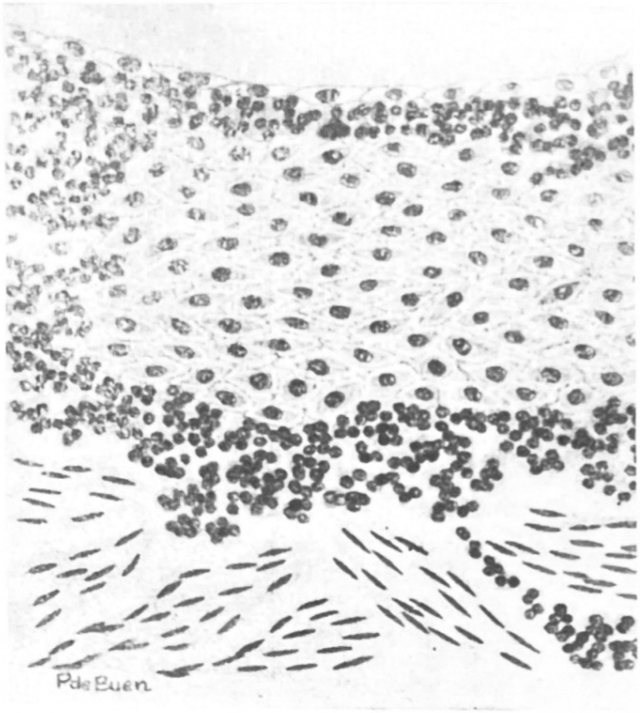
Pared de un cistoendometrioma ovárico, sin formaciones glandulares pero con francas estructuras microcelulares del endometrio.

Figura 12



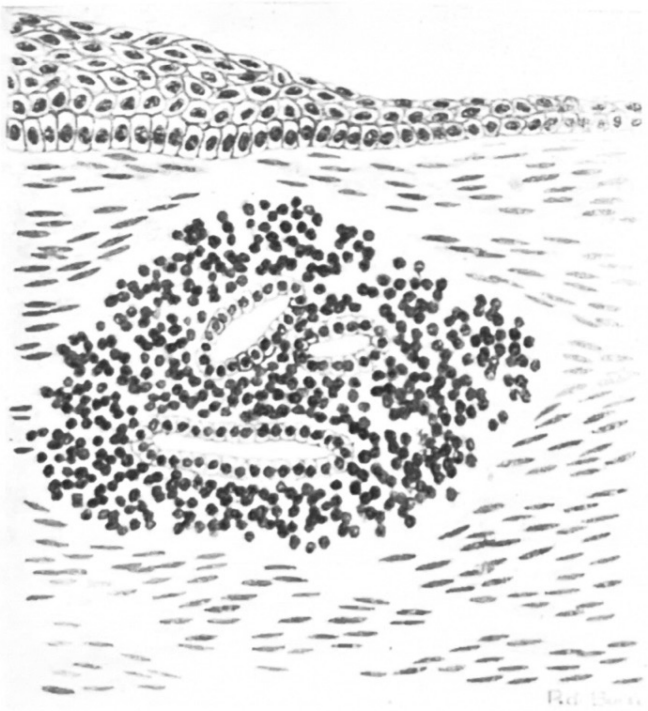
Pared de cistoendometrioma ovárico con manifestaciones estructurales del tipo deciduoide premenstrual.

Figura 13



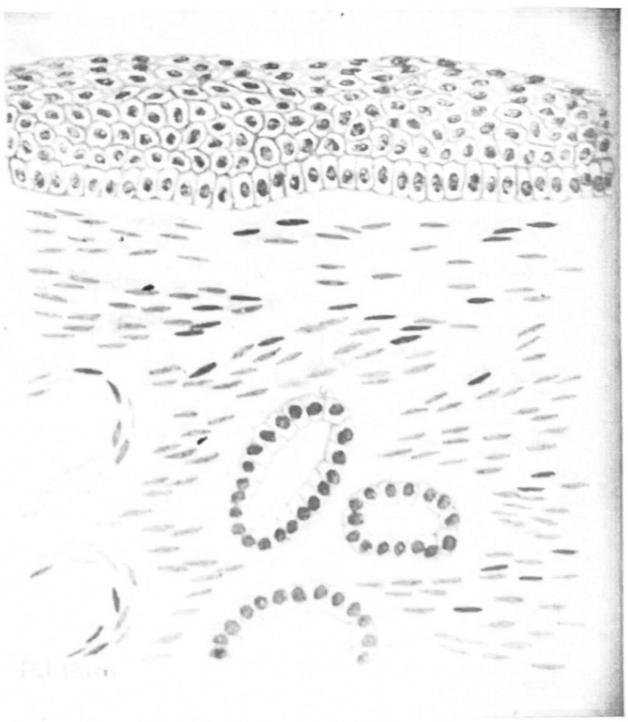
Pared de un cistoendometrioma ovárico con estructuras del tipo decidual gravídico.

Figura 14



Endometriosis cervical.

Figura 15



Endocervicosis.

Las endometriosis estromatosas parietales no difieren histológicamente de las endometriales sino en su localización intramuscular; es decir, en las carácterísticas estructurales del tejido invadido y los endometriomas parietales estromatosos son las formas nodulares bien limitadas, de las primeras; cuando predomina la dotación fuso-celular pueden semejar fibromas y como tales han sido muchas veces diagnosticados.

Pero hay una forma de endometrioma parietal difuso o intersticial procedente del "estroma" uterino y diagnosticado generalmente como sarcoma de pequeñas células, pues se trata de elementos fusiformes, de talla exigua con grandes— núcleos ovoideos —algunos en mitosis— de cromatina granulada o reticulada y cariolema bien aparente, y con escaso protoplasma claro. El dato histológico que proporciona Goodall para diferenciarles de los sarcomas es un poco ambiguo: que se trata de una formación invasora sin destrucción del tejido invadido. No obstante dicho autor admite que se presentan algunas manifestaciones de degeneración hialina (comunes —dice— en cualquier estado patológico del útero). Considera como lesión curiosa y característica de este proceso la presencia de embolias vasculares, linfáticas principalmente, pero también sanguíneas (capilares y venulares) constituídas por acúmulos de células intersticiales del endometrio.

Indudablemente en toda endometriosis "estromática" joven (la llamada de tipo agudo) la respuesta a una fase proliferativa cíclica menstrual, que la enriquece en mitosis, acentúa los caracteres sarcomatoides.

Para Goodall deben ser clasificados como endometriomas mixtos intramurales muchas formaciones en que al tejido fibroso y al muscular se asocian tubos glandulares de aspecto uterino típico; es decir, a fibro-mio-adenomas dando como único dato diagnóstico el muy discutible de la presencia de pequeñas y viejas zonas hemorrágicas.

Para Cullen, que ha hecho muy cuidadosos estudios en cortes seriados, la diferencia entre adenomiosis y endometriosis, parietales o intersticiales, se basaría en que las primeras serían derivaciones directas e inmediatas del endometrio, y las segundas representarían manifestaciones evolutivas de inclusiones embrionarias.

A todo endometrioma intersticial parece acompañar una hipertrofia muscular de los fascículos limítrofes, y aún de regiones alejadas. La hipertrofia de fascículos contiguos puede sugerir la idea de que se trate de un mioendometrioma pero, en éste, los hacecillos musculares están francamente adscritos al islote endometrial.

Todas las endometriosis y más frecuentemente las parietales estromatosas pueden sufrir alteraciones regresivas que considera Goodall como preparatorias para la reabsorción de esas estructuras ectópicas. El soporte conjuntivo se hialiniza o sufre una degeneración mucoide, a ésta suele añadirse un proceso mixto de degeneración hidrópica y de tumefacción turbia que vacuoliza primero, y desintegra después las células. Se originan así cavidades con un contenido protéico y glucoprotéico, fluido o viscoso, mezclado con escasa cantidad de sangre. Más tarde, una hipergénesis fibrosa cruza estos espacios y acorta la cavidad originándose así amplias zonas irregulares de esclerosis.

Dos casos cita Goodall de endometriosis estromatosa aguda, que por su capacidad proliferativa, y por su rebeldía terapéutica a la castración, autorizan —dice el autor— la creación de un sub-grupo.

Los hallazgos histopatológicos fueron estructuras sarcomatosas globo o fusocelulares, pero las estimas derivadas "de endometriomas estromatosos benignos". Ambas presentaron mestatásis pulmonares; en uno de los casos no hubo comprobación microscópica de ello, sino simplemente una imagen radioscópica de centenares de pequeñas areas de neoformación". En el otro caso, el Dr. Pritchard, anatomopatólogo de los Hospitales General y de Santa María, de Montreal, encontró grupos de cuatro, ocho o diez células subpleurales e interalveolares y las consideró metastasis endometriales. Mostradas las preparaciones al doctor Masson anatomopatólogo del Hospital de Nuestra Señora, estuvo de acuerdo con la estimación dicha, pero es lo ciento que las células del llamado estroma endometrial no presentan caracteres estructurales típicos y solamente en su capacidad de respuesta deciduoide y decidual a estímulos hormonales puede hallarse un carácter serio de identificación.

Se afirma que estas invasiones lejanas no presentan carácter alguno de malignidad, ya que las células endometriales como las sincitales en el embarazo no encuentran fuera de la pelvis —dice el distinguido ginecólogo canadiense— terreno apropiado para su crecimiento. Afirmación esta última no se compadece con las graves, y nada excepcionales, metastasis pulmonares corioepiteliomatosas.

Tales supuestas metastasis —y la que se dice comprobada en la

piel del antebrazo de una niña—, serían debidas como las intrapélvicas, a transporte del tejido endometrial por las corrientes linfáticas (tan defendidos por Halban) y menos probablemente por vehiculación sanguínea. Esta, en todos casos parece ser excepcional, refiriéndonos por supuesto, al trasporte hemático intravascular, ya que el intratubárico por reflujo del flujo uterino invocado por Sampson es considerado, aún como una de las causas más frecuentes de endometriosis tubárica, peritoneal e intestinal, cuando estas no reconocen origen evolutivo en inclusiones embrionarias, o metaplásico en derivaciones celómicas.

Al finalizar este capítulo, deseamos insistir en que el llamado estroma endometrial es a nuestro juicio tan parenquima como las formaciones glandulares en la recta acepción de parte noble o diferenciado a funcional de un órgano. La voz estroma —repetiremos— debe reservarse para el esqueleto, hasta cierto punto pasivo, o armazón de reticulina y de colágena, trama protectora y de sostén de glándulas, de vasos y de células.

También estimamos que no pueden incluírse dentro de un mismo tipo anatomopatológico dos lesiones tan diferentes como las manifestaciones de hiperplasia, de hamartoplasia o de hipertrofia, de un tejido y la ectopia de este (ya metastásica) —accidental o espontánea— ya disembriomatosa) en regiones más o menos distantes de la sede histológica normal. Las primeras pudieran conservar sus viejos nombres, para la segundas debe reservarse la denominación de endometriosis. Y si tuvieran carácter neoplásico —es decir, de individualización o de crecimiento más o menos progresivo— la de endometriomas.■

Dr. Tomás G. Perrín.

■ **ALGUNAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Novak, E. Significance of Uterine Mucos in Fallopian Tube, With Discussion of Origen of Aberrant Endometrium. Am Jour. Obstetric and Gynec. 12. 484. 1922.

Novak, E. Menstruation and Its Dissorders. New York 1938.

Novak, E. Gynecological and Obstetrical Pathology. Philadelphia. 1940. (Al final del capítulo "Endometriosis pélvica" se consignan doce referencias. Nueve de trabajos norteamericanos, dos alemanes y uno austriaco).

Clark, H. C. Endometriosis. Arch. Surg. 38. 261. 1939.

Heaney, N. S. Adenomas of Endometrial Origin in Laparotomy Scars Following Inscision of Pregnant Uterus. Am. Jour. Obst. and Gynec. 10. 625. 1925.

Everett, H. S. Probable Tubal Origin of Endometriosis. Am. Jour. Obst. and Gynec. 22. 1. 1931.

Curtis. Gynecology. Philadelphia. 1933.

Danforth, W. C. Adenomyoma of Abdominal Wall. Amer. Jour. Obst. and Gyn. 21. 1. 1931.

Goodall, J. R. A Study of Endometriosis, Endosalpingiosis, Endocervicosis, and Peritoneo Ovariam Sclerosis. London, 1943. (Finaliza la obra con veintiuna referencias bibliográficas, nueve norteamericanas, siete alemanas, cuatro inglesas y una sueca).

Geodall, J. R. Endometrioma interstiale. oJur. Obst. and Gynec. Brit. Enc. 47 N° 1. 13. 1940.

Sampson, John A. Heterotopic or displaced endometrial tissue. Amer. Jour. Obstetr. and Gynec. 1910, 649. 664. 1925.

Cullen, T. S. The distribution of adenomyomas containing uterine mucosa. Arch. Surg. I. 215. 1920.

Geist, Samuel H. Ovarian Tumors. New York, 1943.

Sutton, L. Al. Clinical features of endometriosis New York St. Journ. Of Med. 44: 1943 Jul. 1941.

Counseller, V. S. Clinical Significance of Endometriosis. Am. Journ. Obst. and Gynec. St. Louis 37: p. 788. Mayo, 1939.

Flores, Dr. Luis Raúl. Notas sobre Endometriosis. U.M.L. León 3 p. II. Diciembre, 1942.

Endometriosis. Artículo editorial de The Gradwhl Laboratory Digest. St. Louis Mo. 6 II. Pág. 7 Marzo, 1943.

Green's and Vines H. W. C. A. Manual of Pathology.

Donalson, Robert. Practical Morbid Histology. St. Louis. 1931.

Novak, E. Hyperplasia of the Endometrium. Am. J. Obst. Dis. Wom. and Child. 75. 996. 1917.

Schwarz, O. H. Pathology of Cronic Metritis and Chronic Subinvolucion. Amer. Jour. Obst. 79. 63. 1919.

Norvak, E. and Martzloff, K. H. Hyperplasia of Endometrium. Clinical and Phatological Study. Am. Journ. Obst. 8: 385, 1924.

King, J. E. Endometrial Hyperplasia and Its Relation to Endocrin Dysfuction Am. Jour. Obst. 26. 582. 1933.

Burch, J. C. Endometrial Hyperplasia. Arch. Path. 17. 799. 1934.

Burch, J. C. Endometrial Hyperplasia. Surg. Gyn. and Obst. 62. 373. 1936.

Norvak, E. and Yuri, E. Relation of Hyperplasia to Adenocarcinoma of Uterus. Amer. Journ. Obst. and Gyn. 32. 674. 1936.

Bell, W. B. Pathology of Uterine Casts. Passed during Menstruation. Surg. Gyn. and Obst. 16. 651. 1913.

Sturgis, S. H. and Meige J. V. Endometrial Cicle and Mechanism of Normal Menstruation. Am Jour. Surg. 33. 369. 1936.

Letulle, M. Anatomic Pathologique. París. 1931. T. III.

Bartelmez, G. W. and Bensley, C. M. Human Uterine Gland Cells. (Special Citology. E. V. Cowdry. T. III) 1940.

Smith, Lawrence W. Essentials of Pathology, New York, 1943.

Ewing, James. Neoplastic Diseases. Philadelphia. 1940.

Boy, William, Surgical Pathology, Philadelphia, 1943.

Boy, W. A. Text-Book of Pathology. Philadelphia. 1944.

Gerin-Lajoi, L. Endometriose. L'Unio Médicale du Canadá. T. 73. 10.- 1141 Octubre, 1944.