GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Contenido

Vol. 69, Abril 2001

137 **Detección de papilomavirus humano tipos 16, 18, 35 y 58 en cáncer cervicouterino y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado en el occidente de México: correlación clínico-molecular**

M. en C. Montoya-Fuentes H, Dr. Suárez Rincón AE, M. en C. Ramírez-Muñoz MP, Dr. Arévalo-Lagunas I, M en C. Morán Moguel MC, Dr. en C. Gallegos Arreola MP, M. en C. Flores-Martínez SE, Dr. Rosales Quintana S, M. en C. Sánchez Corona J.

Los propósitos de este estudio fueron estimar la frecuencia de infección por papilomavirus humano (PVH) e identificar los tipos presentes en pacientes con diagnóstico de cáncer cerivicouterino (CaCu) y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG) y correlacionar los hallazgos moleculares contra los hallazgos clíncos sugestivos de infección por PVH. Al contrastar los hallazgos colposcópicos, citológicos e histopatológicos con la presencia de DNA de PVH, concluimos que estos hallazgos son insuficientes para descartar o establecer la presencia de PVH en pacientes con LEIAG y CaCu.

143 **Resultados perinatales en pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica en el Instituto Nacional de Perinatología**

Dr. Ruíz Anguas Julián; Dr. Castelazo Morales Ernesto; Dr. Suárez del Puerto Horacio, Dr. Martínez Moreno Félix, Dr. Álvarez Valenzuela Jacobo, Dr. Bolaños Ancona Rubén Antonio

El presente estudio pretende valorar los resultados perinatales en pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica en el Instituto Nacional de Perinatología entre 1996 y 1997. Se concluyó que el bajo peso al nacer y la valoración de un Apgar bajo, está asociado a un deficiente control prenatal y por consiguiente un inadecuado control de la presión arterial, lo que conlleva también a un mayor número de complicaciones perinatales.

151 **Embarazo ectópico abdominal con producto vivo. Presentación de un caso**

Dr. Enrique López Leyva, Dr. Fabio Zarama Márquez, Dr. Rafael Buitrón García

Se presenta un caso de embarazo ectópico abdominal de 36.3 semanas de gestación, atendido en el Hospital General de México, obteniendo un recién nacido de sexo masculino con peso de 1,920 gramos, Apgar de 2/5/7 y Capurro de 36.3 semanas. Se describe la revisión estadística, cuadro clínico y tratamiento.

155 **Prevalencia del autoexamen mamario en trabajadoras de la salud. Factores asociados a su correcta realización**

Enf. Carmen García Cruz, Enf. Hortencia Sánchez Miss, Enf. Argelia Escobar Rodríguez, Dr. Arturo Salvador Ponce Saavedra, Dr. Leoncio Miguel Rodríguez Guzmán

Este estudio tuvo como objetivo determinar la frecuencia del uso del autoexamen mamario (AEM) en trabajadoras de la salud y factores relacionados en su correcta realización en el periodo comprendido del 25 de enero al 24 de febrero del 2000. Se encontró que no se utiliza en forma adecuada por la mayoría de las mujeres investigadas. La correcta realización está asociada con las diferentes variables; profesión médica o enfermera, buena información sobre el AEM, apoyo familiar y actitudes positivas de salud.

161 **Marcadores biológicos en carcinomas mamarios con alta sobreexpresión de proteína HER2**

Dra. Teresa Cuesta-Mejías, Dra. Hilda Mendoza-Ramón, Dr. Jorge Alcaraz-Silva, Dr. José Evaristo-Torres, Dr. Carlos Ortiz-Hidalgo

El valor predictivo de la sobreexpresión de proteína HER2 en lo que respecta a la respuesta de los carcinomas mamarios al tratamiento con doxorrubicina y herceptin ha sido demostrado. DAKO Herceptest pretende ser una herramienta en la identificación de pacientes en las cuales el tratamiento con herceptin está siendo considerado. El objetivo de este estudio fue caracterizar la población de carcinomas mamarios evaluados con DAKO Herceptest, estableciendo la expresión en ellos de otros factores pronósticos y/o predictivos. Los resultados sugieren que la población en estudio posee un fenotipo particularmente agresivo, en donde la sobreexpresión de proteína HER2 resulta concordante.

167 **Tratamiento de los trastornos de la fertilidad antes de las técnicas de reproducción asistida**

Dr. Carlos Morán, Dra. Raquel Huerta, Dr. Ricardo Azziz

El pronóstico para la fertilidad es importante para conocer la capacidad de resolución terapéutica de cada servicio y para seleccionar las parejas que pueden tratarse en un nivel primario de atención, o para considerar su remisión a niveles superiores de tecnología reproductiva. En general, los planes de seguros médicos no reconocen directamente los tratamientos para estos problemas, pero cubren veladamente algunos procedimientos terapéuticos para la fertilidad.

172 **Laboratorio de gametos. Factores determinantes de éxito en fertilización in vitro**

Dr. Alberto Kably Ambe, Dra. Esperanza Carballo Mondragon, Dr. Samuel Karchmer Krivitsky

El objetivo del presente trabajo fue evaluar los parámetros del laboratorio de gametos que pueden determinar la posibilidad de lograr el embarazo en la fertilización *in vitro*. Se efectuó un estudio prospectivo en 196 pacientes sometidas a fertilización *in vitro* convencional y con donación de óvulos. Se observó que una buena morfología embrionaria y principalmente la transferencia de embriones de cuatro células son factores habituales en fertilización *in vitro*. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en los parámetros embrionarios, número de blastómeras y calidad embrionaria, de pacientes tanto embarazadas como no gestantes.

180 **HACE 55 AÑOS**

Endometriosis

Dr. Joaquín Correa

Se reproduce un artículo publicado en el primer volumen de la Revista Ginecología y Obtetricia de México. Durante 2001, en cada número se publicará un artículo de este primer volumen.

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Contents

Vol. 69, Abril 2001

137 **Papilomavirus type 16, 18, 35 and 58 detection in cervicouterine cancer and high grade squamous intraepitelial lesions in México: clinic-molecular correlation**

M. en C. Montoya-Fuentes H, Dr. Suárez Rincón AE, M. en C. Ramírez-Muñoz MP, Dr. Arévalo-Lagunas I, M en C. Morán Moguel MC, Dr. en C. Gallegos Arreola MP, M. en C. Flores-Martínez SE, Dr. Rosales Quintana S, M. en C. Sánchez Corona J.

The purposes of this study were to estimate the infection frecuency of Human Papilomavirus (HPV) and to identify the viral types in patients with diagnosis of uterine cervical cancer (UCC) and High Grade Squamous Intraepitelial lesions (HGSILs), and to correlate the molecular findings versus HPV infection suggestive clinical findings. When analizing clinical features with the presence of HPV DNA, we conclude that these are insufficient to discard or stablish the posibility of HPV infection in patients with HGSIL's and UUC.

143 **Perinatal results in patients with chronic hypertension at Instituto Nacional de Perinatología**

Dr. Ruíz Anguas Julián; Dr. Castelazo Morales Ernesto; Dr. Suárez del Puerto Horacio, Dr. Martínez Moreno Félix, Dr. Álvarez Valenzuela Jacobo, Dr. Bolaños Ancona Rubén Antonio

The literature reports an incidence of chronic hypertension between 1-3%. The prognosis usually is favorable, if we have an excellent control of blood pressure along pregnancy. But the risks like *abruptio placentae*, fetal demise or fetal growth restriction have a greater incidence than in the health population, furthermore the superimposed preeclampsia increase notably the perinatal morbidity. We conclude that an appropriate blood pressure control during pregnancy reduces notably the perinatal morbidity like fetal growth restriction or low Apgar score.

151 **Living abdominal pregnancy. A case report**

Dr. Enrique López Leyva, Dr. Fabio Zarama Márquez, Dr. Rafael Buitrón García

It´s a report of a case of abdominal pregnancy of 36.3 weeks, attended at Hospital General de Mexico and obtein a male newborn child, weight 1.920 grammes, Apgar 2/5/7 and Capurro of 36.3 weeks. Statistics, clinical manifestations and management are described.

155 **Prevalence of breast self-examination in health workers. Factors associated with its correct performance**

Enf. Carmen García Cruz, Enf. Hortencia Sánchez Miss, Enf. Argelia Escobar Rodríguez, Dr. Arturo Salvador Ponce Saavedra, Dr. Leoncio Miguel Rodríguez Guzmán

In order to determine the frequency of a breast self-examination (AEM), in health workers and the associated risk factors in its correct performance, from January 24 to February 24, 2000, a transversal analytical study was performed in the workers of the General Hospital Zone number 32, of the IMSS in Minatitlán, Veracruz. They found that it is not performed adequately by the majority of the women studied. Its correct execution is associated with the following variables: medical background doctor or nurse, well informed about BSE, family support and a positive health attitude.

161 **Biomarkers in breast cancer with high over-expression of HER2 protein**

Dra. Teresa Cuesta-Mejías, Dra. Hilda Mendoza-Ramón, Dr. Jorge Alcaraz-Silva, Dr. José Evaristo-Torres, Dr. Carlos Ortiz-Hidalgo

The predictive value of the HER2 protein over-expression in order to the breast carcinomas response to dexorubicin and Herceptin therapy has been proved. In this study we pretend characterize the breast carcinoma serie assayed with DAKO Herceptest by the expression of other prognostic or predictive markers. The high expression of desfavorable prognostic and/or predictive factors for mammary carcinomas in the casuistic, suggest that the population in study have a particularly aggressive phenotype, where the over-expression of HER2 protein results in concordance and it is not related with tumoral relapse.

167 **Infertility tratment before reproductive technology**

Dr. Carlos Morán, Dra. Raquel Huerta, Dr. Ricardo Azziz

The prognosis for fertility is important in order to determine the therapeutic capacity of each service, and to select the couples that could be treated at a primary level, or to send them to more advanced levels of reproductive technology. In practice, the infertility is treated in primary medical levels and the assisted reproductive technology is available only to a limited sector of the poblation. In general, the managed-care plans do not compensate directly for infertility treatments, but they are indirectly paying some therapeutic procedures for fertility.

172 **Gamete laboratory. Determinig factors of success in *in vitro* fertilization**

Dr. Alberto Kably Ambe, Dra. Esperanza Carballo Mondragon, Dr. Samuel Karchmer Krivitsky

The objective was to evaluate the gamete laboratory parameters that can to determine the possibility of achieving pregnancy in in vitro fertilization. After the evaluation of oocytes, embryos and the pregnancies was established that postmature oocytes were more frecuently retrived from patients that did not get pregnant. In conclusion, it appear that bad oocyte quality has a negative effect over the possibility of achieving pregnancy. The number of blastomeres and embryo quality were not predictive of the possibility to get pregnant.

180 **55 YEARS AGO**

Endometriosis

Dr. Joaquín Correa

An article published on Ginecología y Obstetricia de México, volume I

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Detección de papilomavirus humano tipos 16, 18, 35 y 58 en cáncer cervicouterino y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado en el occidente de México: correlación clínico-molecular

■ Montoya-Fuentes H[1], M en C, Suárez Rincón AE[2], Dr. Ramírez-Muñoz MP[1], Dr. Arévalo-Lagunas I[2], Dr. Morán Moguel MC[1], Dr. Gallegos Arreola MP[1], M en C., Flores-Martínez SE[1], Dr. Rosales Quintana S[3], M en C, Sánchez Corona J[1]

■ **RESUMEN**

Los propósitos de este estudio fueron estimar la frecuencia de infección por papilomavirus humano (PVH) e identificar los tipos presentes en pacientes con diagnóstico de cáncer cerivicouterino (CaCu) y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG) y correlacionar los hallazgos moleculares contra los hallazgos clíncos sugestivos de infección por PVH. Se estudiaron biopsias provenientes de 50 pacientes (37 LEIAG y 13 CaCu) diagnosticadas histopatológicamente. Se detectó la presencia de PVH por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) utilizando iniciadores consenso para los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35 y 58 entre otros, así como iniciadores específicos para algunos tipos. Las frecuencias de infección para los PVH 16, 18, 33, 35 y 58 en las muestras de LEIAG fueron 24, 2, 0, 5 y 16% respectivamente. En las muestras de CaCu fueron 61, 7, 0, 0 y 15% encontrando diferencias significativas sólo para PVH 16. Los hallazgos clínicos (histológicos, colposcópicos e histopatológicos) mostraron una precisión diagnóstica deficiente en la identificación de PVH. Estos resultados son similares a aquellos informados en otras regiones de México con la excepción de la frecuencia de PVH 16 en LEIAG, la cual resultó menor y la frecuencia elevada de PVH 58 en nuestra región. Al contrastar los hallazgos colposcópicos, citológicos e histopatológicos con la presencia de DNA de PVH, concluimos que estos hallazgos son insuficientes para descartar o establecer la presencia de PVH en pacientes con LEIAG y CaCu.

Palabras clave: papilomavirus humano, cáncer cervicouterino, lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado, reacción en cadena de la polimerasa

(Montoya *et al.* Detección de papilomavirus humano tipo 16, 18, 35 y 58 en cáncer cervicouterino y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado en el occidente de México correlación clínico-mólecular. Ginec Obst Mex 2001; 69: 137).

■ **ABSTRACT**

The purposes of this study were to estimate the infection frecuency of Human Papilomavirus (HPV) and to identify the viral types in patients with diagnosis of uterine cervical cancer (UCC) and High Grade Squamous Intraepitelial lesions (HGSILs), and to correlate the molecular findings versus HPV infection suggestive clinical findings. Biopsies from 50 patients (37 HGSILs and 13 UCC) histopathologically diagnosed were studied. The presence of HPV were detected by means of the polymerase chain reaction (PCR) using consensus primers for types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, and 58 among others, as well as specific primers for some of them. The frecuencies for HPV 16, 18, 33, 35, and 58 in HGSIL samples were 24.3, 2.7, 0, 5.4 and 16.2% respectively. In UCC samples were 61.5, 7.7, 0, 0 and 15.4% with significative differences only for HPV 16. Clinical findings (histologic, colposcopic and histopathologic), showed deficient diagnostic accuracy in the identification of HPV 16 in HGSIL, wich resulted less frequent and there is a high frequency of HPV. These results are similar to those previously described in our country

[1] Laboratorio de Microbiología Molecular, División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente. [2] Clínica de Colposcopia, Hospital de Gineco-Obstetricia. [3] Unidad de Anatomía Patológica
Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco. México.

and the other populations, with the exception of HPV16 in HGSIL, wich resulted less frequent and there is a high frequency of HPV 58 in our region. When analizing clinical features with the presence of HPV DNA, we conclude that these are insufficient to discard or stablish the posibility of HPV infection in patients with HGSIL's and UUC.

Key words: Human papiloma virus, uterine cervical cancer, high grade squamous intraepitelial lesions, polymerase chain reaction.

Montoya *et al.* Papilomavirus type 16, 18, 35 and 58 detection in cervicouterine cancer and high grade squamous intraepitelial lesions in México: clinic-molecular-correlation. Ginec Obst Mex 2001; 69: 137).

■ INTRODUCCIÓN

En general, las neoplasias cervicales han sido consideradas como una de las principales causas de morbimortalidad.[1] Su etiología es diversa, pero se acepta que el Pailomavirus humano (PVH) es el agente causal en la mayoría de los casos de cácer cervicouterino (CaCu),[1] lo cual es debido a dos oncogenes virales, E6 y E7 y su interacción con los productos de los genes *p53* y retinoblastoma (RB), respectivamente.[2] Los tipos de PVH más comúnmente asociados a lesiones genitales malignas son 16, 18, 31, 35 y 58, entre otros, siendo los tipos 16 y 18 los más frecuentes y considerados como factores de alto riesgo para el desarrollo de CaCu.[1] Las frecuencias de infección en las poblaciones son diversas, probablemente debido a verdaderas diferencias poblacionales o a los enfoques y estrategias usadas para la detección de PVH. Bosch *et al.*,[3] en un estudio mundial, describió frecuencias de DNA de PVH en varios países de Latinoamérica (sin incluir a México) que van de 87% a 94.7% para cualquier PVH. En particular, el PVH 16 se detectó de 34.7% a 59.6% y PVH 18 de 4.1% a 15.1%.

Existen varios estudios practicados en México. El primero de ellos utilizó la técnica de hibridación tipo Southern (Southern blot) en muestras de pacientes con diagnóstico de CaCu[4] en la ciudad de México (n=23) y Monterrey (n=14) las cuales comparten características de nuestra población. El PVH 16 estuvo presente en 29% y 26% de las muestras y el PVH 18 en 7% y 10% respectivamente. Por otro lado, dos estudios realizados en la ciudad de México que emplearon la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) encontraron frecuencias de 48.8% y 6.7% para PVH 16 y 18 respectivamente, en 88 pacientes con CaCu y 48.3% y 0% para PVH 16 y 18 respectivamente, en 60 pacientes con neoplasia intraepitelilar cervical (NIC).[5] Recientemente, Torroella-Kouri *et al.*[6] describieron la prevalencia para diferentes tipos de PVH en mujeres mexicanas con cuello uterino neoplásico y normal. Éstas fueron de 87% en CaCu y 83% para cualquier tipo en lesiones escamosas intraepiteliaes (LEIAG).[6]

Los objetivos de este estudio son identificar cinco tipos de PVH comunes y frecuentes en población mundial en pacientes con LEIAG (neoplasia intraepitelial cervical II-III) y CaCu para estimar las frecuencias de infección por PVH en la región occidente de México, las cuales son desconocidas. Además, realizar una correlación diagnóstica entre la citología, colposcopia e histopatología contra los resultados por RCP como estándar de oro, para la detección de PVH.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes con LEIAG y CaCU

Las pacientes fueron seleccionadas de la Clínica de Colposcopia del Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, en Guadalajara, Jalisco, México. Fueron referidas por una prueba previa de Papanicolaou anormal. Se realizó una evaluación colposcópica convencional con toma de nueva citología y biopsia dirigida. Se registró la presencia de datos citológicos, colposcópicos e histológicos de infección por PVH.[7] Se incluyeron sólo pacientes con confirmación histológica de LEIAG y CaCu.

De 50 muestras que cumplieron los criterios de inclusión, 37 fueron diagnosticadas como LEIAG (grupo 1) y 13 como CaCu (grupo 2).

Extracción de DNA

El DNA se extrajo de muestras histológicas frescas por el método modificado de Gustincich.[8] La estimación de la calidad y cantidad de DNA extraído se realizó por medio de electroforesis en gel de agarosa al 1% en buffer TBE 1X, y análisis espectrofotométrico.[9]

Amplificación del DNA viral por RCP

La amplificación se realizó por medio de iniciadores de consenso que pueden detectar PVH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 51 y 58 entre otros. El producto amplificado es de 188 pares de bases (pb).

Para corroborar la presencia de los tipos 16, 18, 33 y 58 se aplificaron independientemente por un método descrito previamente.[10] Los fragmentos obtenidos fueron de 576 pb para PVH 16 y de 1,696 pb para PVH 18. Además, para identificar a PVH 33 y 58 en un so-

lo paso, se analizaron las secuencias de ambos virus, se identificó una región consenso y se diseñaron un par de iniciadores con los cuales se obtienen productos de 211/213 pb y mediante la enzima de restricción *Accl*, se hace evidente la presencia del tipo viral, ya que sólo corta el producto de PVH 58 en fragmentos de 50 y 163 pb. Estas secuencias amplificadas pertenecen a una región que incluye los marcos de lectura abiertos de E6 y E7, los cuales están conservados completamente y consistentemente en los estados extracromosómicos e integrados en los PVH. Además, son los responsables directos de la desregulación del ciclo de división celular.[2] Los iniciadores para la identificación de PVH 33-58 son 5′ TTT CGG GTC GTT GGG CAG GG 3′ y 5′ TCC ATC TGG CCG GTC CAA GC 3′ en una concentración de 0.2 pmol/µL de cada uno. Las condiciones de alineamiento para 32 ciclos son 30 s

Tabla I

Datos generales de los pacientes

Código	Diagnóstico	Edad	Tipo de PVH	Hallazgos sugestivos de infección por PVH		
				Citológicos	Colposcópicos	Histopatológicos
1	NIC	40	16, 35	No	No	No
2	CaCu	51	16	No	No	No
3	NIC	36	16, 35	No	No	No
4	CACU	72	16, 18	No	No	No
5	NIC	28	58	Sí	No	No
6	NIC	38	58	No	No	No
7	NIC	39	-	No	Sí	Sí
8	NIC	33	58	Sí	No	Sí
9	CaCu	71	16	No	No	No
10	NIC	34	16	No	Sí	No
11	NIC	31	-	No	No	No
12	NIC	45	-	No	Sí	Sí
13	NIC	35	16, 18	Sí	Sí	Sí
14	NIC	42	-	Sí	Sí	Sí
15	NIC	38	-	Sí	No	No
16	NIC	29	-	Sí	Sí	Sí
17	NIC	36	-	Sí	No	Sí
18	NIC	40	58	No	No	No
19	NIC	31	-	No	No	No
20	NIC	34	-	Sí	Sí	No
21	NIC	62	-	Sí	Sí	Sí
22	NIC	27	58	No	No	No
23	NIC	47	-	Sí	No	No
24	NIC	50	-	Sí	Sí	No
25	NIC	39	-	No	No	No
26	NIC	44	-	Sí	No	Sí
27	NIC	68	16	No	No	No
28	CaCu	34	-	No	No	No
29	NIC	54	16	No	No	No
30	NIC	68	Positivo, ¿tipo?	No	No	No
31	CaCu	61	16, 58	No	No	No
32	NIC	29	16	No	No	No
33	NIC	28	-	No	No	No
34	NIC	31	-	Sí	No	No
35	NIC	33	-	No	No	No
36	CaCu	50	16	Sí	No	No
37	NIC	47	16	No	No	No
38	NIC	46	-	Sí	Sí	Sí
39	CaCu	54	-	No	No	No
40	CaCu	42	16	No	No	No
41	NIC	45	-	Sí	Sí	Sí
42	NIC	31	-	No	No	No
43	CaCu	41	-	No	No	No
44	NIC	36	-	No	No	No
45	CaCu	40	58	No	Si	Sí
46	NIC	37	16, 58	No	No	No
47	NIC	26	-	Sí	Sí	Sí
48	CaCu	90	-	No	No	No
49	CaCu	49	16	No	No	No
50	CaCu	69	16	No	No	No

a 53°C para PVH 16, 30 s a 58 °C para PVH 18 y 15 s a 62°C para PVH33/58. En todas las reacciones se emplearon controles, blancos de amplificación y DNA extraído de sangre periférica de gente sin alguna patología como controles negativos y controles positivos para PVH (provistos generosamente por el Dr. Hugo Barrera Saldaña), con el fin de identificar contaminaciones posibles o errores del procedimiento.

Identificación de los productos de PVH

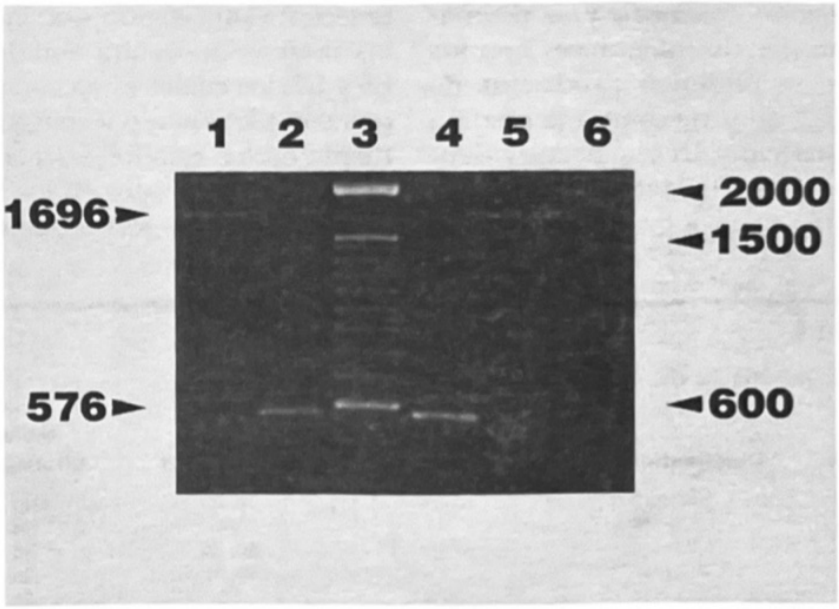
La longitud de los productos se estimó al compararlos con marcadores de peso molecular disponibles comercialmente (escalera de DNA de 100 pb, DNA de pBR322 y ϕX 174 digeridos con *Hae*III, GIBCO BRL, life technologies) en electroforesis en gel de poliacrilamida al 6% (29:1). Para identificar los tipos presentes, los fragmentos de 188 pb fueron digeridos con la enzima de restricción *Rsal*. El tipo PVH fue deducido de los patrones predichos observados en electroforesis en gel de poliacrilamida al 12% (19:1).[9-10]

Análisis estadístico

se realizó una comparación entre las proporciones de las muestras positivas para PVH entre los dos grupos, utilizando la prueba X^2 y prueba exacta de Fisher con la ayuda del programa Epi-info 6.04, asumiendo diferencias significativas cuando $p < 0.05$.

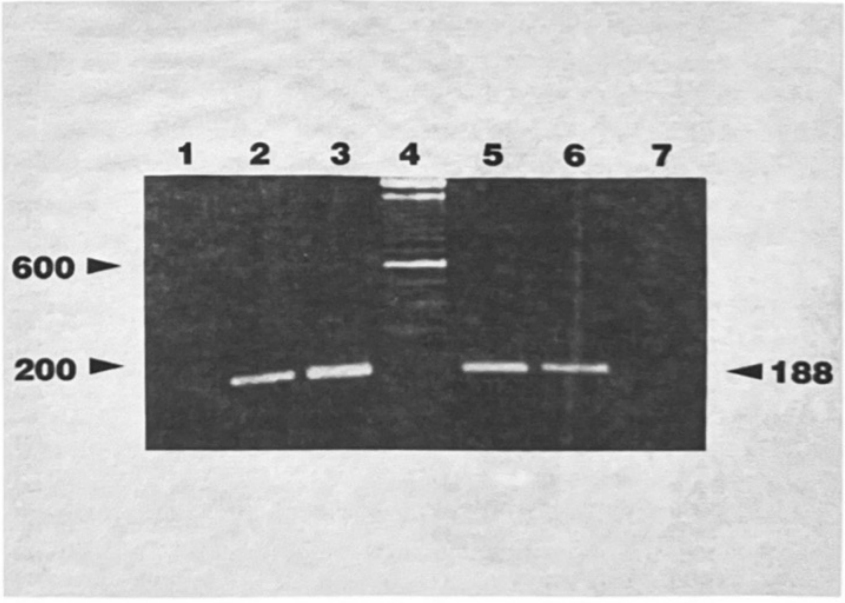
Las evaluaciones colposcópicas, citológicas, histológicas y moleculares fueron realizadas por los investigadores en forma ciega. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y precisión diagnóstica de la citología, colposcopia e histopatología en la detección de infecciones por PVH,

Figura 1



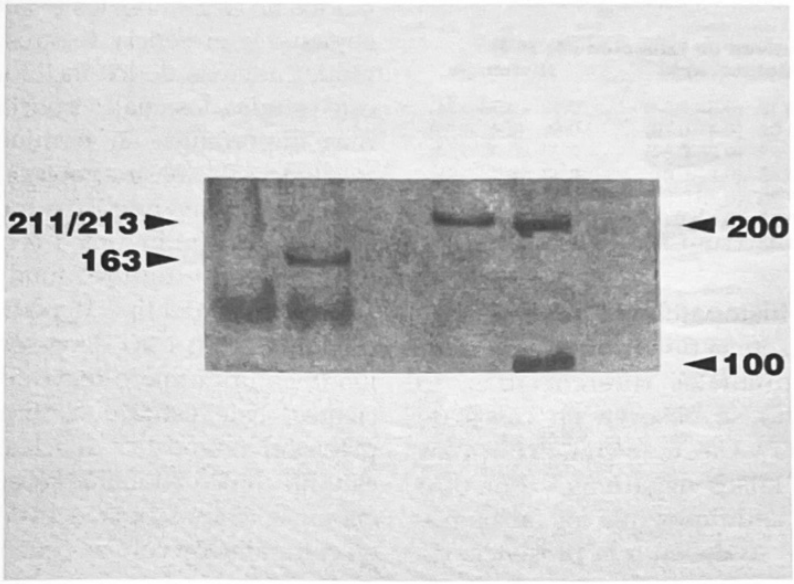
Electroforesis en gel de agarosa al 2% en buffer TBE 1X. Carril 1, control positivo para PVH 18; carril 2, control positivo para PVH 16, carril 3, marcador de peso molecular escalera de 100 pb; carril 4, muestra positiva para PVH 16; carril 5, muestra positiva para PVH 18, carril 6 control negativo.

Figura 2



Electroforesis en gel de agarosa al 2% en buffer TBE 1X. Carril 1, control negativo; carril 2, control positivo para PVH 18, carril 3, control positivo para PVH 16; carril 4, marcador de peso molecular escalera de 100 pb; carril 5, muestra positiva para PVH 16, carril 6 muestra positiva para PVH 18; carril 7 muestra negativa para PVH.

Figura 3



Electroforesis en poliacrilamida al 6% (29:1) en buffer TBE 1X; carril 1, muestra negativa PVH 33/58; carril 2, muestra positiva para PVH 58 digerida con *AccI*; carril 3, muestra negativa para PVH 33/58; carril 4, control positivo para PVH 33 digerido con *AccI*; carril 5, marcador de peso molecular escalera de 100 pb; carril 6 control negativo.

Tabla II

Frecuencia de los tipos virales encontrados

Grupo 1 LEIAG n=37	Tipo viral	Grupo 2 CaCu n=13	P
9 (24%)	PVH 16	8 (61%)	0.0356
1 (3%)	PVH 18	1 (8%)	NS
0	PVH 33	0	NS
2 (5%)	PVH 35	0	NS
6 (16%)	PVH 58	2 (15%)	NS
	Presencia DNA		
15 (41%)	PVH	9 (69%)	NS
	Coinfección		
2 (5%)	(> 1 tipo)	2 (15%)	NS

utilizando la RCP como estándar de oro con los intervalos de confianza (IC) de 95%.[11]

■ RESULTADOS

Los resultados de las 50 muestras se presentan en la Tabla I. Ninguno de los controles negativos mostraron bandas positivas para PVH y todos los controles positivos mostraron su fragmento correspondiente (Figuras 1-3). El grupo 2 fue significativamente de mayor edad que el grupo 1 (55.7 ± 16.1 *vs* 39.2 ± 10.7. $p < 0.001$).

La Tabla II muestra la frecuencia de infección para cada tipo viral de acuerdo a los iniciadores empleados, en donde se aprecia que la detección de DNA de PVH por RCP no mostró diferencias entre ambos grupos (41% y 69%, p=NS); que el tipo viral más frecuente en los dos grupos fue el 16 y fue significativamente más frecuente en el grupo 2 (24% *vs* 61%, p=0.03).

Los datos citológicos, colposcópicos e histopatológicos mostraron deficiencias en la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y precisión diagnóstica global al compararlos con resultados de la RCP para la detección de infección por PVH (Tabla III).

■ COMENTARIOS

Estos resultados difieren de aquellos previamente descritos en el estudio basado en la técnica de Southern blot y son similares a aquellos obtenidos en los estudios basados en la técnica de RCP. Al comparar nuestras frecuencias con aquellas descritas por Hernández-Ávila y col.[5] y Torroella-Kouri y col,[6] encontramos una reducción significativa en la frecuencia de PVH 16 en las pacientes LEIAG (p=0.0346 y p= 0.0134 respectivamente), lo cual puede ser el efecto del tamaño de la muestra. Además, encontramos menor frecuencia en las muestras positivas para cualquier tipo viral de nuestro estudio contra aquellas descritas por Torroella-Kouri y col. ($p < 0.01$). el virus más frecuente en ambos grupos fue el PVH 16, con una frecuencia ligeramente mayor pero no significativa en CaCu en comparación con aquellas frecuencias descritas previamente. Estas diferencias pueden ser debido al empleo de técnicas menos sensibles[12] o pueden reflejar diferencias reales entre las poblaciones.

Encontramos una correlación diagnóstica muy pobre entre los

Tabla III

Valor diagnóstico del estudio clínico convencional *vs* hallazgos moleculares

	Hallazgos sugestivos de infección por PVH		
	Citología	**Colposcopia**	**Histología**
Sensibilidad	0.17 (0.55-0.38)	0.12 (0.33-0.34)	0.12 (0.33-0.34)
Especificidad	0.5 (0.3-0.7)	0.62 (0.41-0.79)	0.62 (0.41-0.79)
Valor predictivo positivo	0.24 (0.08-0.5)	0.23 (0.06-0.54)	0.23 (0.06-0.54)
Valor predictivo negativo	0.39 (0.23-0.58)	0.43 (0.27-0.6)	0.43 (0.27-0.6)\
Precisión diagnóstica total	0.34 (0.22-0.49)	0.38 (0.25-0.53)	0.38 (0.25-0.53)
Razón de verosimilitud positiva	0.33 (0.12-0.88)	0.32 (0.1-1.04)	0.32 (0.1-1.04)
Razón de verosimilitud negativa	1.66 (1.09-2.54)	1.42 (1.01-1.99)	1.42 (1.01-1.99)

criterios colposcópicos, citológicos e histopatológicos para infección viral contra la presencia de DNA de PVH determinada por RCP (Tabla II). Esto indica que los criterios clínicos son insuficientes para determinar o descartar infección por PVH debido a un elevado número de falsos negativos así como falsos positivos. Estos son resultados esperados ya que la RCP permite el diagnóstico de infecciones latentes que no pueden ser identificadas en los estudios clínicos rutinarios, además, la identificación de cambios citopáticos virales por colposcopia, citología e histopatología dependen de la presencia de viriones y de células epiteliales diferenciadas, lo cual no se observa en casos de LEIAG y CaCu, lo cual explica los casos falsos negativos.[13] Por otro lado, asumimos que los falsos positivos se deben a la presencia de tipos virales diferentes a los evaluados. Esta hipótesis está fundamentada por algunas muestras, que presentaron positividad para los iniciadores consenso pero que el fragmento no fue digerido con la enzima *Rsal* o mostró patrones de bandas de virus conocidos y el fragmento de 188 pb intacto.

■ CONCLUSIONES

Aunque el número de casos estudiados no es grande, los resultados sugieren la presencia de otros tipos virales además de los incluidos en este estudio, los cuales podrían ser más importantes en términos de frecuencia en nuestra población como el PVH 58 en nuestro estudio, el cual ha mostrado una frecuencia muy baja en estudios mundiales.[3] La frecuencia del tipo 16 podría ser diferente, pero esto debe ser evaluado en un número mayor de pacientes. Este estudio confirma la precisión diagnóstica deficiente del estudio clínico rutinario basado en citología, colposcopia e histología en comparación con las pruebas de biología molecular en la detección de infección por PVH en pacientes con LEIAG y CaCu.

Agradecemos al Dr. Hugo Barrera Saldaña quien generosamente nos previó con algunos de los controles utilizados en este estudio. Este estudio fue financiado en forma parcial por Carnegie-FUNSALUD ■

■ Referencias

1. Howley PM. Papiloma virinae and their replication: en Fields BN, Knipe DM, Howley (eds). Virology 3rd edition, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 116: 2045-2076.
2. Vousden K. Interactions of human papiloma virus transforming proteins with the products of tumor suppressor genes, FASEB J 1993; 7: 872-879.
3. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shan KV. Prevalence of human papiloma virus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Can Inst 1995; 87(11): 796-801.
4. González-Garay ML, Barrera-Saldaña HA, Avilés LB, Alvarez-Salas LM, Gariglio P. Prevalence in two mexican cities of human papiloma virus DNA sequencer in cervical cancer. Rev Inv Clin 1992; 44: 491-499.
5. Hernández-Avila M, Lazcano PEC, Berumen CJ, Cruz VA, Alonso de Ruiz PP, González LG. Human papiloma virus 16-18 infection and cervical cancer in México: A case control study. Arch Med Res 1997; 28(2): 265-271.
6. Torroella-Kouri M, Morsberger S, Carrillo A, Mohar A, Meneses A, Ibarra M, Daniel RW, Ghaffari AM, Solorza G, Shah KV. HPV prevalence among Mexican women with neoplasic and normal cervixes. Gynecol Oncol 1998; 70: 115-120.
7. De Palo G, Stefanon B, Pilotti S. Infección por virus del papiloma: in De Palo G (de): Colposcopia y patología del tracto genital inferior, 2ª edición, Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana 1997.
8. Gustincich S, Manfioletti G, De Sal G, Schneider C, Carninci P. A fast method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood. Biotechniques 1991; 11: 298-301.
9. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular cloning a laboratory manual 2nd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
10. Peñaloza-Plascencia M, Montoya FH, Flores MSE, Fierro VFJ, Peñaloza GJM, Sánchez CJ. Molecular identification of seven human papilomavirus types in recurrent respiratory papilomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 1119-1123.
11. Saket DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine 2nd Edition, Boston Little, Brown and Co. 1994: 79-157.
12. Tham KM, Chow VTK, Singh P, Tock EPC, Ching KC, Lim-Tam SK, Snlty, Bernard HU. Diagnostic sensitivity of polimerase chain reaction and Southern blot hybridization for the detection of human papiloma virus DNA in biopsy specimens from cervical lesions. Am J Clin Pathol 1991; 95: 638-646.
13. Abadi MA, Ho GY, Burk RD, Romney SL, Kadish AS. Stringent criteria for histological diagnosis of koilocytosis fail to eliminate overdiagnosis of Human Papilomavirus infection and cervical intraepitelial neoplasia grade 1. Hum Pathol 1998; 29: 54-59.

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Resultados perinatales en pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica en el Instituto Nacional de Perinatología

■ Dr. Ruiz Anguas Julián[1]; Dr. Castelazo Morales Ernesto[2]; Dr. Suárez del Puerto Horacio[3], Dr. Martínez Moreno Félix[4], Dr. Álvarez Valenzuela Jacobo[5], Dr. Bolaños Ancona Rubén Antonio[6]

■ **RESUMEN**

Son muchas las causas de hipertensión crónica y cualquiera puede encontrarse en una embarazada, informando la literatura una incidencia entre 1 y 3%.

En la gran mayoría el pronóstico para el embarazo es bueno, si bien los riesgos del retardo del crecimiento fetal, muerte fetal tardía y *abruptio placentae* tienen una mayor incidencia que en la población sana, el principal peligro es la superposición de la preeclampsia, que aumenta marcadamente la mortalidad perinatal, así como las complicaciones maternas que caracterizan a dicha entidad.

El presente estudio pretende valorar los resultados perinatales en pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica en el Instituto Nacional de Perinatología entre 1996 y 1997. Se detectó un total de 66 pacientes, de las cuales 54.5% tenían una edad entre los 30 y 40 años, 71.2% presentaban una evolución menor de cinco años, 95.4% presentaban hipertensión esencial, la incidencia encontrada de preeclampsia sobreagragada fue de 34.8%, sólo se presentó un caso de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), en cuanto a la resolución del embarazo, 80% fue por vía abdominal y 19.7% por vía vaginal. En los recién nacidos, sólo 10.6% presentó bajo peso al nacer, 89.2% presentó una valoración de Apgar adecuada, y el porcentaje de productos pretérmino fue sólo de 13.6%.

Se concluye que el bajo peso al nacer y la valoración de un Apgar bajo, está asociado con un deficiente control prenatal y por consiguiente un inadecuado control de la presión arterial, lo que conlleva a un mayor número de complicaciones perinatales.

(Ruiz, AJ *et al.* Resultados perinatales en pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica en el Instituto Nacional de Prinatología. Ginec Obst Mex 2001; 69: 143).

■ **ABSTRACT**

There are many causes of Chronic Hypertension, and all can be present in pregnant women. The literature reports an incidence between 1-3%.

The prognosis usually is favorable, if we have an excellent control of blood pressure along pregnancy. But the risks like abruptio placentae, fetal demise or fetal growth restriction have a greater incidence than in the health population, furthermore the superimposed preeclampsia increase notably the perinatal morbidity.

The objetive of this study is to determine the perinatal outcomes in women with chronic hypertension in the Instituto Nacional de Perinatología.

In the study we included 66 patients with chronic hypertension with age between 21-45 years old, and 54.4% had an age between 30-40 years.

The evolution time of hypertensive dissease was 5 years or less principally (71.2% of the patients).

[1]Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología. [2]Director de Educación Profesional, Instituto Nacional de Perinatología. [3]Médico Adscrito a la Clínica de Embarazo de Alto Riesgo, Instituto Nacional de Perinatología. [4]Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología. [5]Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología, [6]Subdirector de Educación Profesional, Instituto Nacional de Perinatología

Essential hypertension was the principal kind of hypertensive disorders (94.5%), and in second place was hypertension relative to renal disorders (4.5%). The prevalence of superimposed preeclampsia was 34.8%. We detected only one case of abruptio placentae.

The incidence of cesarean section was 80% and vaginal delivery in 19.7%. In the perinatal outcomes, the incidence of preterm delivery was 13.6%, fetal growth restriction in 10.6%, and the Apgar score greater than 8/9 was succesful in 89.2%.

Conclusion: An appropriate blood pressure control during pregnancy reduces notably the perinatal morbidity like fetal growth restriction or low Apgar score.

Ruíz AJ *et al.* Perinatal results in patients with chronic hypertension at Instituto Nacional de Perinatología. Ginec Obst Mex 2001; 69: 143).

Los trastornos hipertensivos durante la gestación son la segunda causa de mortalidad materna después del tromboembolismo en Estados Unidos, en general se informa que los trastornos hipertensivos durante la gestación se presentan en 6-8% de los embarazos y contribuyen significativamente a morbimortalidad fetal y neonatal, asociándose también a una mortalidad materna en cerca de 15%. La hipertensión crónica complica 1-3% de todos los embarazos.[1] El resto de las pacientes que presentan cifras tensionales elevadas durante el embarazo se deben principalmente a hipertensión inducida por el embarazo.[2] Algunos autores como Jain informan una incidencia de 25% de hipertensión crónica.[8]

Los criterios actuales establecen el diagnóstico de hipertensión crónica durante el embarazo de acuerdo al "National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy" que modificaron los criterios establecidos por la American College of Obstetricians and Gynecologists, los cuales son:

1. Documentar la presencia de una presión arterial elevada (140/90 o superior) en dos tomas diferentes separadas por varias horas. Antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación.[1, 2,11]
2. El trastorno hipertensivo que se diagnostique por primera vez durante el embarazo y no se resuelva una vez finalizada la gestación se considera como hipertensión crónica.[1,11]

El principal problema que conlleva esta definición es que en muchas pacientes no es posible documentar la hipertensión fuera del embarazo. Además, un número significativo de mujeres con hipertensión crónica no diagnosticada comienza a recibir cuidados prenatales después de las 20 semanas de gestación, así mismo también muchas de estas pacientes suelen cursar normotensas durante el segundo trimestre debido a los cambios adaptativos del embarazo, lo cual complica aún más el diagnóstico.[2,3]

En la población general, en la mayoría de los casos con hipertensión arterial sistémica crónica (HASC) se desconoce su causa, cuando esto sucede se le denomina hipertensión primaria, esencial o idiopática, que se presenta con una frecuencia de 92-94%.[13]

Para poder establecer este diagnóstico se debió haber descartado problemas renales o endocrinos que son las principales etiologías de hipertensión secundaria, con una incidencia de 2-3% y de 0.3% respectivamente, para la población en general.[13]

La mayoría de las pacientes gestantes con hipertensión arterial sistémica crónica (HASC) al igual que en la población en general cursan con hipertensión esencial y pocas veces la hipertensión se produce como resultado de una enfermedad renal crónica, estenosis de la arteria renal, feocromocitoma, hiperaldosteronismo u otras causas.[2]

En los trastornos hipertensivos del embarazo, disminuye el flujo uteroplacentario, por lo tanto es lógico pensar que ello repercuta negativamente sobre el desarrollo fetal, sin embargo en la literatura existen controversias al respecto, pues se obtienen resultados enormemente dispares sobre la verdadera repercusión de los trastornos hipertensivos del embarazo sobre la morbimortalidad fetal. Si bien la mayoría de los autores concluyen que la hipertensión conlleva un aumento en la incidencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional, otros autores no lo han confirmado.[1,5]

Así mismo, el American College of Obstetricians and Gynecologists mencionan que mientras las cifras diastólicas se encuentren debajo de 100 mm Hg no existe una repercusión importante en los resultados perinatales.[11]

Jain en 1997 en un estudio realizado con 2,048 pacientes informó una disminución promedio de 184 g en el peso al nacer de hijos de pacientes con hipertensión crónica, así como una incidencia de

2.9 veces mayor de óbitos y de 3.7 veces para RCIU.[8] Estos datos concuerdan con el estudio realizado por McCowan en 1996 que informa una incidencia 7.4 veces mayor de RCIU que en la población en general.[9] Otros autores como Comino y col. informan una incidencia de bajo peso al nacer de 15.7%.[5]

Es importante destacar que además de RCIU la hipertensión crónica conlleva otros riesgos que pueden influir de manera decisiva sobre los resultados perinatales, como es el caso de la preeclampsia sobreagregada, la cual según algunos autores tiene un riesgo aproximado a 30% de desarrollarse en estas pacientes, presentándose en etapas tempranas de la gestación.[2] Otros autores como McCowan informan una proporción de 5.2 veces mayor a la población en general de desarrollar enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE) sobreagregada.[9]

En algunas pacientes resulta difícil el diagnóstico diferencial entre EHIE sobreagregada y un agravamiento de la hipertensión crónica. La proteinuria es un dato útil, pero no puede emplearse en pacientes con enfermedad renal cónica con afección renal, por lo que se deben buscar otros signos de lesión orgánica que indiquen la presencia de preeclampsia, como es el caso del ácido úrico que generalmente se encuentra en niveles menores en pacientes con hipertensión crónica que aquellas que cursan con EHIE sobreagregada.[12]

De acuerdo a los criterios del National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP) el diagnóstico de preeclampsia sobreagregada lo podemos fundamentar con los siguientes criterios:

1. En mujeres con embarazos menores de 20 semanas de gestación, hipertensas y sin proteinuria, que presente en el transcurso del embarazo una proteinuria mayor a 300 mg/24 horas.[1]
2. En mujeres con hipertensión y proteinuria antes de las 20 semanas de gestación con cualquiera de los siguientes criterios.[1]
   a. Incremento súbito de la proteinuria
   b. Incrementeo súbito de la presión arterial en aquellas pacientes que se encontraban bien controladas.
   c. Trombocitopenia (cuenta plaquetaria menor de 100,000/mm^3
   d. Elevación de transaminasas (glutámico oxalacética y glutámico pirúvica)

El parto pretérmino se presenta en aproximadamente 15.3% de las pacientes con hipertensión crónica llegando a informarse una incidencia de hasta 7.4 veces más que en la población sana. Las pacientes con RCIU y placentas pequeñas, fibróticas y con infartos múltiples son particularmente propensas a esta complicación.[2,9]

El desprendimiento prematuro de la placenta se produce aproximadamente entre 5 y 9% de las gestantes con hipertensión crónica, lamentablemente esta complicación es impredecible y es más frecuente cuando se asocia EHIE.[2]

Es importante comentar que existen factores asociados que pueden favorecer la presencia de hipertensión crónica durante el embarazo y empeorar los resultados perinatales como es el caso de la edad materna avanzada. Didly y col. en 1996 informa en un estudio de 75 pacientes mayores de 45 años una incidencia alta de hipertensión crónica diagnosticada antes del embarazo.[7]

■ OBJETIVO

El objetivo planteado en la realización de este estudio fue valorar los resultados perinatales de pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica, tomando en cuenta cronicidad de la patología materna y vía de resolución de la gestación, así como dentro del análisis perinatal, valorar la incidencia de bajo peso al nacimiento y la valoración de Apgar. También se valoraron las complicaciones asociadas a la hipertensión crónica como es el caso de la presencia de preeclampsia sobreagregada.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de casos de pacientes que cursaron con hipertensión crónica durante el embarazo y se resolvió el evento obstétrico en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 1997. La hipertensión crónica se diagnosticó de acuerdo a los criterios propuestos por el NHBPEP:

1. Documentar la presencia de una presión arterial elevada (140/90 o superior) en dos tomas diferentes separadas por varias horas. Antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación. [1,11]
2. El trastorno hipertensivo que se diagnostique por primera vez durante el embarazo y no se resuleva una vez finalizada la gestación se considera como hipertensión crónica.[1,11]

De acuerdo a los criterios previamente mencionados se estudiaron 66 pacientes en el periodo de tiempo antes mencionado.

Se clasificó como HASC esencial o primaria a aquellas pacientes en las que se descartó alguna patología renal o endocrina que pudiera condicionar la elevación de la presión arterial.[13]

Para considerar la presencia de preeclampsia sobreagregada también se basó en los criterios de NHBPEP mencionadas anteriormente.[1]

En relación con los recién nacidos, se les clasificó como pretérmino a aquellos que nacieron antes de las 36 semanas de gestación y postérmino a aquellos que en el momento del nacimiento contaban con 41 o más semanas de gestación de acuerdo a la fecha de última menstruación segura y confiable. Así mismo se consideró como recién nacidos con bajo peso al nacer a aquellos que pesaban menos de 2,000 g e hipertróficos a los que presentaban un peso de 3,500 g o más al nacimiento.

Oras de las variables incluidas en el estudio fueron la edad materna al momento de la detección de hipertensión crónica, así como el tiempo de evolución, la vía de resolución del embarazo y en el caso de cesárea, la indicación para la realización de ésta.

■ RESULTADOS

Se detectaron 66 pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica durante el embarazo, con edades comprendidas entre 21 y 45 años. Un total de 36 pacientes (54.5%) se les realizó el diagnóstico de hipertensión entre los 30 y 40 años, 24 pacientes (36.3) entre los 20 y 30 años y seis pacientes (9.2) antes de los 20 años (Fig. 1).

En cuanto al tiempo de evolución la mayoría de las pacientes (71.2%) tenían una evolución menor de cinco años desde su diagnóstico hasta el momento en que se resolvió el embarazo y sólo un porcentaje pequeño (12.2%) tenía una evolución mayor de 10 años (Fig. 2).

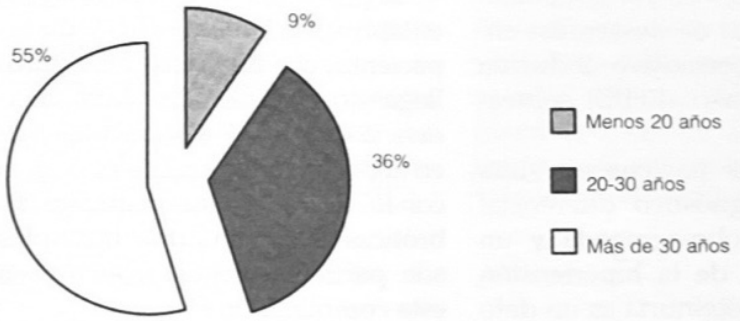
Con respecto al tipo de hipertensión que presentaban las pacientes, 63 correspondían a hipertensión esencial (95.4%) y sólo tres pacientes presentaban hipertensión secundaria (4.6%), de éstas una era secundaria a tuberculosis renal y las otras dos secundaria a glomeruloesclerosis.

Del total de las pacientes, 75.8% fueron diagnosticadas como portadoras de HASC antes del embarazo, mientras que sólo a 16 se les realizó el diagnóstico de hipertensión crónica durante el embarazo (24.2%), de estas pacientes, la gran mayoría (18.1%) se les diagnosticó durante el primer trimestre y únicamente cuatro pacientes (6%) se diagnosticaron en el tercer trimestre (Fig. 3).

Dentro de las complicaciones observadas durante el embarazo, se presentó un porcentaje elevado de pacientes con preeclampsia sobreagregada; un total de 23 pacientes que corresponde a 34.8% de éstas una gran parte correspondieron a preeclampsia leve (25.7%), observándose también casos de preeclamsia severa e inminencia de eclampsia en 3.03% y 6.07% respectivamente (Fig. 4)

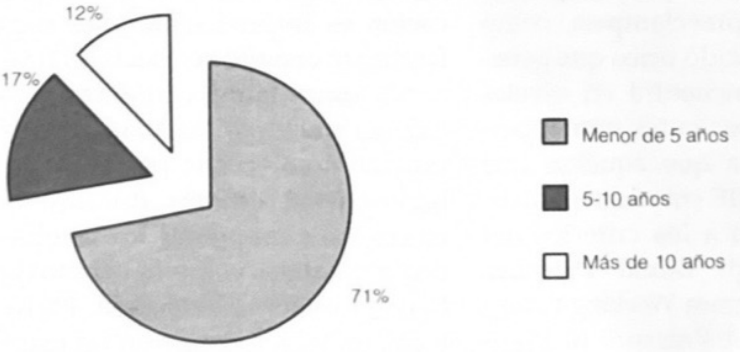
Sólo se observó un caso de desprendimiento prematuro de placen-

Figura 1



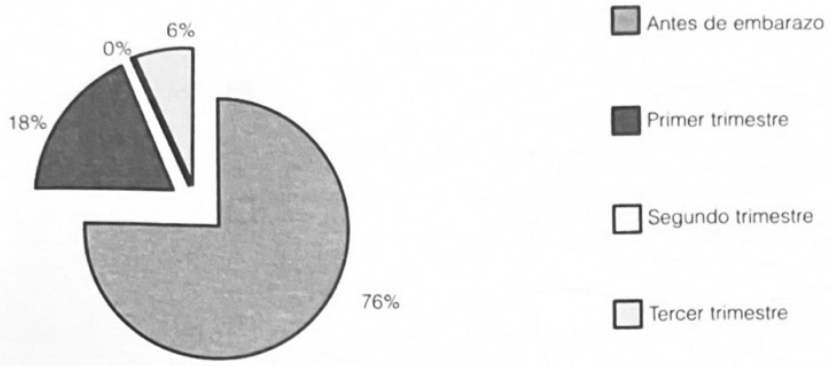
Edad de diagnóstico HASC

Figura 2



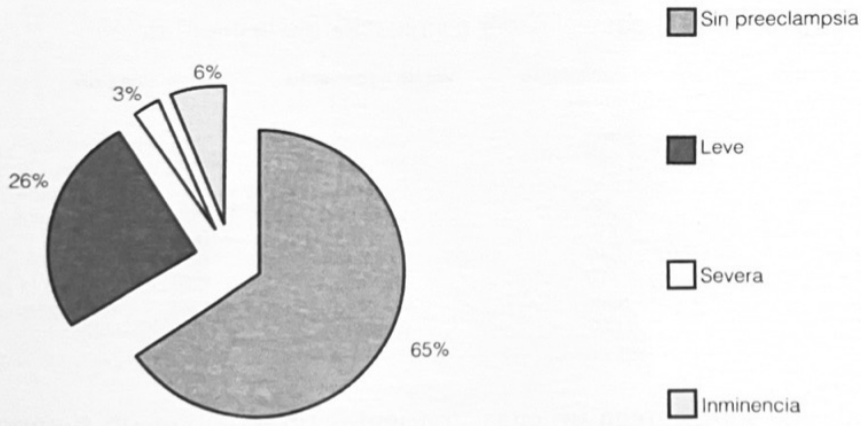
Tiempo de evolución HASC

Figura 3



Diagnóstico HASC antes y durante embarazo

Figura 4



Preeclampsia sobreagregada

Tabla I

Principales indicaciones de cesárea

Indicación	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Desproporción cefalopélvica	2	3.03
Baja reserva fetal	14	21.2
Falta progreso T de parto	3	4.54
Expulsivo prolongado	2	3.03
Iterativa	4	6.06
Electiva	6	9.09
Presentación pélvica	2	3.03
Amenorrea prologada	1	1.51
RCIU-oligohidramnios	1	1.51
EHIE sobreagregada	17	25.79
DPPNI	1	1.51

ta normoinserta, llamando la atención que la paciente no se encontraba en trabajo de parto, y no se presentaba EHIE sobreagregada.

En cuanto a los resultados perinatales, es importante mencionar que en la gran mayoría de las pacientes el embarazo se resolvió por vía abdominal, con un total de 53 pacientes que corresponde a 80.3% y sólo 19.7% fueron por vía vaginal, de éstos fueron siete eutocias (10.6%) y seis distocias (9.1%), en las dostocias se aplicaron fórceps, cuatro por expulsivo prolongado, uno por baja reserva fetal y uno profiláctico. Dentro de las principales indicaciones de cesárea se observó la preeclampsia sobreagregada (25.79%), seguido de baja reserva fetal en 21.2% y cesárea electiva en 9.09% de los casos (Tabla I).

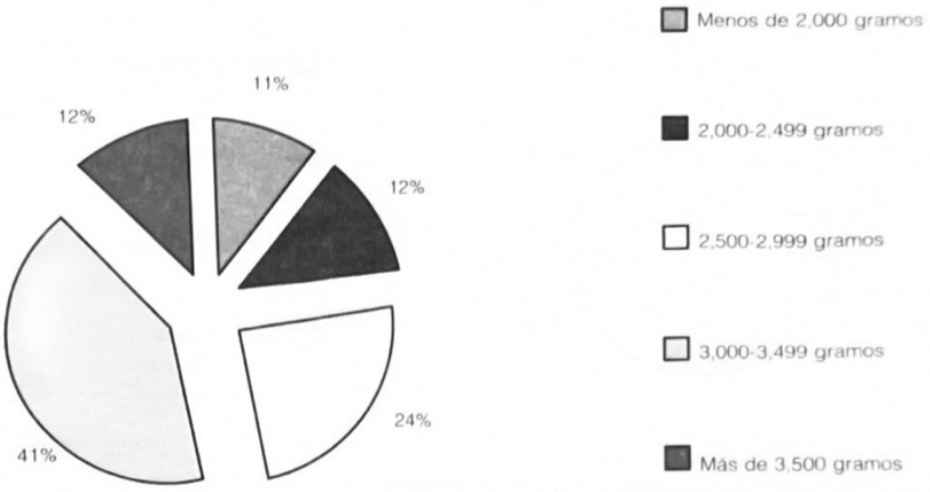
El peso de los recién nacidos se vio afectado de manera importante, ya que la gran mayoría osciló entre los 2,500 y 3,499 gramos, observándose inclusive neonatos con 3,500 g y en menor proporción (siete casos) con peso menor de 2,000 g los cuales eran recién nacidos pretérmino. Es importante mencionar que se presentó el caso de un óbito a las 26.5 SDG, cuyo peso fue de 500 g en la Fig. 5 se muestra la distribución de pesos de los recién nacidos observándose que 40.9% de los casos pesó entre 3,000 y 3,499 g, 24.3% entre 2,500 y 2,999 g y productos con más de 3,500 g, sólo fueron 12.1%.

Hablar de resultados perinatales implica siempre mencionar la valoración de Apgar, los resultados obtenidos en este estudio muestran que un gran porcentaje de los recién nacidos presentaron Apgar igual o mayor de 8/9 en 58 casos que corresponde a 89.2% y

sólo en siete casos la valoración de Apgar al minuto fue por debajo de cinco puntos que corresponde a 10.8% dentro de estos casos se incluye una muerte neonatal temprana con un Apgar de 0-3.

Así mismo es importante mencionar que la edad de gestación al momento de la resolución, en la mayoría de los embarazos llegó a término con 55 casos (83.3%). Se presentaron nueve casos de nacimientos pretérmino (13.6%) y sólo dos casos (3.1%). En los casos de productos prematuros, en la mayoría de los casos se decidió interrupción del embarazo por compromiso fetal (baja reserva fetal) o la presencia de preeclampsia sobreagregada interrumpiéndose por vía abdominal en ocho casos y en una paciente por vía vaginal, ya que se encontraba en periodo expulsivo (Tabla II).

Figura 5



Peso de recién nacidos

Tabla II

Productos prematuros, peso al nacer e indicación de la interrupción

Edad gestacional (semanas)	Peso al nacimiento (gramos)	Vía de nacimiento	Indicación
35.4	2,150	Cesárea	Baja reserva fetal
32.6	1,780	Cesárea	EHIE sobreagregada
31.6	1,330	Cesárea	EHIE sobreagregada
34.1	2,050	Cesárea	EHIE sobreagregada
33.6	1,710	Cesárea	Baja reserva fetal
32.5	1,310	Cesárea	DPPNI
27.6	1,210	Distocia	Pélvico (expulsivo)
25.6	500	Cesárea	EHIE sobreagregada
31.3	1,090	Cesárea	Baja reserva fetal

■ COMENTARIO

La incidencia de hipertensión arterial crónica asociada al embarazo es baja, de acuerdo con los resultados del estudio durante el periodo de 1996-1997 en el INPer, fue de 1.18%, la cual es muy similar a lo informado en la literatura que oscila entre 1-3%.[1,2] Sin embargo, esta entidad se presenta con mayor frecuencia en aquellas pacientes con edad avanzada. En este estudio, al igual que estudios de Didly y col.,[7] un gran porcentaje (54.5%) de las pacientes presentaba una edad entre 30 y 40 años en el momento del diagnóstico de HASC, se ha demostrado de manera concluyente que la presencia de hipertensión arterial crónica afecta la evolución de la gestación de manera directa, sobre todo en los casos en que existe un descontrol importante de la presión arterial o en aquellos en los cuales se sobreagrega un cuadro de EHIE, sin embargo, la presencia de complicaciones perinatales son en muchas ocasiones la consecuencia de un control prenatal inadecuado.

En el presente estudio, se encontró una incidencia de bajo peso al nacer de 10.6% la cual se encuentra por debajo de las incidencias informadas por la literatura como es el caso de Comino y col.[5] que informan una tasa de 15.7% o Jain que refiere una incidencia 2.9 veces mayor que en la población general.[8] Lo anterior puede explicarse puesto que la mayoría de las pacientes presentaban un tiempo de evolución corto de su enfermedad y la literatura menciona que a mayor tiempo de evolución y daño renal o vascular debido a la hipertensión, los resultados perinatales empeoran.[2,4,7,10] La presencia de parto prematuro es una complicación que se presenta con relativa frecuencia, en este estudio se determinó una incidencia de 13.6% la cual es muy similar a la informada en la literatura que en términos generales es de 15.3%.[2,9]

Así mismo, en relación a la calificación de Apgar, la mayoría de los autores refiere que se encuentra

íntimamente relacionada con un adecuado control prenatal de las cifras tensionales, de acuerdo al ACOG se menciona que cifras tensionales diastólicas menores a 100 mmHg[11] y la monitorización fetal durante el trabajo de parto;[5,9,10] por lo que en este estudio encontramos que un gran porcentaje (89.2%) de los recién nacidos contaban con valoración de Apgar por arriba de 8/9, ya que en todas las pacientes se llevó una vigilacia y monitorización fetal y materna estrecha durante toda la gestación.

Con relación a la incidencia de preeclampsia sobreagregada, este estudio revela 34.8% cifra que coincide con 30% informado por Arias[2] o Mc Cowan que menciona una incidencia de 5.2 veces mayor que en la población en general.[9] Por lo que es importante siempre tener en cuenta esta complicación en aquellas pacientes hipertensas crónicas, ya que su diagnóstico y tratamiento oportunos mejora los resultados materno-fetales de manera importante.

Otra complicación importante dada su gravedad para el producto como para la madre es la presencia de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, informando la literatura una incidencia entre 5 y 9%.[2,6] En nuestro estudio sólo se presentó un caso de DPPNI, que corresponde a 1.51% esto puede ser debido a que la mayoría de las pacientes no presentaron un descontrol importante de la presión arterial durante la gestación o el trabajo de parto, incluyendo aquellas que desarrollaron preeclampsia sobreagregada.

■ CONCLUSIONES

Se sabe que la hipertensión crónica complica a 1-3% de todos los embarazos, de acuerdo a la literatura pricipalmente anglosajona, de acuerdo a este estudio, en el INPer la incidencia es de 1.18%. Si se toman en cuenta los distintos trastornos hipertensivos del embrazo incluyendo la EHIE, dicha incidencia se incrementa a aproximadamente 6-8% con amplias variaciones que dependen de la población en riesgo pero fundamentalmente del rigor de las observaciones y de quien hace el diagnóstico.[1,2,6,9]

La hipertensión crónica puede tener múltiples etiologías y cualquiera puede encontrarse en una embarazada, sin embargo, la de tipo esencial o primaria es la más común, seguida de la secundaria a trastornos renales, como es el caso de este estudio donde se observó que 95.4% de los casos se catalogó como esencial y 4.6% secundaria a trastornos renales. Se ha asociado la presencia de HASC con diversos factores maternos como es el caso de la edad materna, nuestros resultados coinciden con lo informado por la literatura ya que a mayor edad materna, mayor incidencia de HASC.

Sin embargo, independientemente de la edad materna se ha observado que es de mayor importancia para los resultados perinatales el tiempo de evolución de la HASC, con base a lo anterior podemos explicar los buenos resultados perinatales obtenidos en el estudio, debido a que 71.2% de las pacientes presentaban una evolución menor a los cinco años.

Podemos concluir que la HASC durante el embarazo es una patología relativamente poco frecuente, mientras se mantenga un control adecuado de las cifras tensionales existe muy poca repercusión sobre el binomio madre-feto, sin embargo siempre se debe tener en cuenta que existen patologías sobreagregadas que se pueden desarrollar durante el embarazo y que son potencialmente mortales para el binomio como es el caso de la EHIE o el DPPNI. ■

■ Referencias

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy Technical Bulletin No. 219, 1996.
2. Arias F. Hipertensión crónica y embarazo. En Arias F. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. Edit Mosby/Doyma Libros México. 1995.
3. Benedetto C, Zonca M. Blood pressure patterns in normal pregnancy and in pregnancy induced hypertension. Obstet Gynecol 1996; 88: 503-10.
4. Bremme K, Blomback M. Hemostatic abnormalities may predict chronic hypertension after preclampsia, Gynecol Obstet Invest 1996; 41(1): 20-6.
5. Comino R, Bartha JL. Repercusion de la hipertensión sobre el peso fetal: parámetros clínicos. Clin Invest Gin Obst. 1995; 22(1): 14-21.
6. Chesley L. Alteraciones hipertensivas en el embarazo. En Gleicher N. Medicina Clínica en Obstetricia. Edit Panamericana Buenos Aires 1996; 119: 861-88.
7. Didly GA, Jackson GM. Very advanced maternal age: pregnancy outcome. J Perinatol 1997; 17(6): 425-7.
8. Jain L. Effect of pregnancy and chronic hypertension on pregnancy outcome. J Perinatol 1997; 17(6): 425-7.
9. Mc Cowan LM, Buist RG. Perinatal morbidity in chronic hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103(2): 123-9.

10. Moutquin JM, Lindsay C, Arial N, De Grandpre P, Guadrealt R, Forest JC, Masse. Do Prostacyclin and thromboxane contribute to the predictive effect of pregnancies with chronic hypertension? A preliminary prospective longitudinal stydy. Am J Obstet Gynecol 1997; 177 (6): 1483-90.
11. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group On High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183 S1-S22.
12. San Martín JM. Variations in the uric acid levels in pregnancy hypertension. Gynecol Obstet Mex 1997;65:59-63.
13. Williams GH, Braunwald E. Vasculopatía hipertensiva en: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martín JB Fauci AS. Principios de Medicina Interna Vol I Edit Interamericana Mc Graw Hill. México 1987; 196: 1261-2177.

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Embarazo ectópico abdominal con producto vivo. Presentación de un caso

■ Dr. Enrique López Leyva[1] Dr. Fabio Zarama Márquez[2] Dr. Rafael Buitrón García[3]

■ **RESUMEN**

Se presenta un caso de embarazo ectópico abdominal de 36.3 semanas de gestación, atendido en el Hospital General de México, obteniendo un recién nacido de sexo masculino con peso de 1,920 gramos, Apgar de 2/5/7 y Capurro de 36.3 semanas. Se describe la revisión estadística, cuadro clínico y tratamiento.

(Lopez *et al.* Embarazo ectópico abdominal con producto vivo. Presentación de un caso. Ginec Obst Mex 2001; 69: 151).

■ **ABSTRACT**

It´s a report of a case of abdominal pregnancy of 36.3 weeks, at Hospital General de México and obtained a male newborn child, weight 1.920 grammes, Apgar 2/5/7 and Capurro of 36.3 weeks. Statistics, clinical manifestations and management are described.

(López *et al.* Living abdominal pregnancy. A case report. Ginec Obst Mex 2001; 69: 151).

■ INTRODUCCIÓN

De todos los embarazos ectópicos 98.3% se localizan en las salpinges y 1.4% de los embarazos ectópicos son embarazos abdominales.[2] Atrash, estimó una frecuencia de 9.2 por 1,000 ectópicos y de 10.9 embarazos abdominales por 100,000 nacidos vivos,[3] con variaciones de 0.9 a 4%.[4] Rojansky N. estima la incidencia en uno de 8,000 nacidos.[5] Beachman *et al.* informan incidencias de embarazos abdominales de uno en 3,300 nacimientos en el Chariity Hospital de Nueva Orleans y de uno de cada 7,900 nacimientos en el Indiana University Hospital. En cuanto a embarazos abdominales avanzados, el Hospital de Parkland informa incidencia de aproximadamente uno por cada 25,000 nacimientos. Con relación a la frecuencia estimada en México, Gordillo-Fernández *et al.* muestran una frecuencia de uno de 24,709 nacidos en el Hospital General de Occidente IMSS[20] y según Trejo-Ramírez *et al.* estiman uno de 6,294 egresos obstétricos en el Hospital de la mujer SSA.[20]

Un aspecto sobresaliente en el abordaje del embarazo abdominal, es la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. El riesgo de morir por un embarazo abdominal es 7.7 veces mayor que un embarazo tubárico y 90 veces mayor que el intrauterino normal.[6] La mortalidad materna se encuentra entre 0.5 a 18%.[7,3] En cuanto a la mortalidad perinatal ésta se estima entre 40 y 100%.[7,8] Ware (1948) estimó la pérdida perinatal en 75%, sin embargo Beachman *et al.* (1962) la informan en casi 95%.[1]

La mortalidad perinatal se encuentra representada por las diferentes complicaciones que presentan los recién nacidos entre las que se consideran el retardo del crecimiento con marcado oligohidramnios,[6] hipoplasia pulmonar y deformación de extremidades como el pie equino varo y malformaciones del sistema nervioso central.[1] Según Stevens (1993) la supervivencia de recién nacidos mayores de 30 semanas es de 63% y malformaciones y deformaciones de 20%.[1] Como aspecto anecdótico es de señalar el informe de casos de embarazo abdominal múltiple,[9] asociado a mola parcial,[10] embarazos heterotópicos con ambos recién nacidos vivos[11,12] y con antecedente de histerectomía.[13]

Los factores de riesgo asociados con el embarazo tubárico son similares a los del embarazo abdominal; como infecciones pélvicas, embarazo ectópico previo,[7] endometriosis, historia de infertilidad y cirugía previa de salpinge.[14,15]

En cuanto a la fisiopatología del embarazo abdominal, actualmente se continúa aceptando la propuesta por Studdiford (1942) que lo divide en primario y secundario. En el primario la fertilización se realiza a nivel peritoneal con salpinges y ovarios sanos, sin

Hospital General de México Secretaría de Salud Pública
[1]Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia. [2]Residente de primer año de Ginecología y Obstetricia. [3]Coordinador Servicio de Ginecología.

fístula útero-peritoneal o ruptura uterina y producto adherido sólo a estructuras peritoneales. En el secundario; el más frecuente, se origina de un embarazo tubárico u ovárico con ruptura dentro de la cavidad peritoneal donde se implanta posteriormente.[16]

Se propone el manejo radical quirúrgico para casos de menos de 24 semanas, ya que rara vez justifica un manejo conservador debido a que la supervivencia fetal es extremadamente rara. Se ha propuesto por Cartwrit *et al.* (1986) y Hage *et al.* (1998) un manejo conservador si el diagnóstico se hace después de las 24 semanas, con la paciente hospitalizada, en monitoreo estricto hasta lograr viabilidad fetal.[1]

Existe una gran disyuntiva frente al manejo de la placenta. El manejo más aceptado es evitar la manipulación de la placenta, ligadura de sus vasos sin manejo posterior.[1] El riesgo, sin embargo, lo representan la obstrucción intestinal, infecciones, adherencias, abscesos y dehiscencia de la herida (Martin *et al.* 1988); se describe también la conducta de extracción junto con el órgano al que se adhiere, donde es frecuente la hemorragia del sitio de inserción. Por último, está el manejo *in situ* y administración posterior de metotrexato.[1] En estos casos, están los autores que han atribuido al metotrexato, una destrucción placentaria acelerada con depósito de tejido necrótico que favorece la aparición de infecciones.[19] En el caso de dejar la placenta en su sitio, ésta debe ser monitorizada con ultrasonografía y determinación de HCG.[19]

Se han descrito asi mismo, tratamientos satisfactorios mediante laparoscopia en el diagnóstico y tratamiento temprano del embarazo abdominal.[17,18]

■ INFORME DEL CASO

Femenina de 31 años de edad con embarazo de 35.2 semanas por fecha de última regla (04/03/99), que acude al servicio de urgencias el día 13/11/1999 por presentar cuadro de dolor abdominal generalizado de seis horas de evolución. Antecedentes: paciente primigestante, controlada por esterilidad primaria durante seis años. Asistió en forma irregular a control prenatal, se practicó ultrasonido a las 12 y 14 semanas que informan producto vivo intrauterino (Figs. 1 y 2). A las 12 semanas presentó cuadro de dolor abdominal en fosa ilíaca derecha irradiado a región lumbar, que fue controlado con analgésicos y reposo. Exploración física: paciente en malas condiciones generales, hemodinámicamente inestable, en estado de choque, taquicárdica, hipotensa, diaforética, con abdomen globoso, muy doloroso a la palpación superficial y profunda, con signos de irritación peritoneal. No se logró auscultar frecuencia cardiaca fetal.

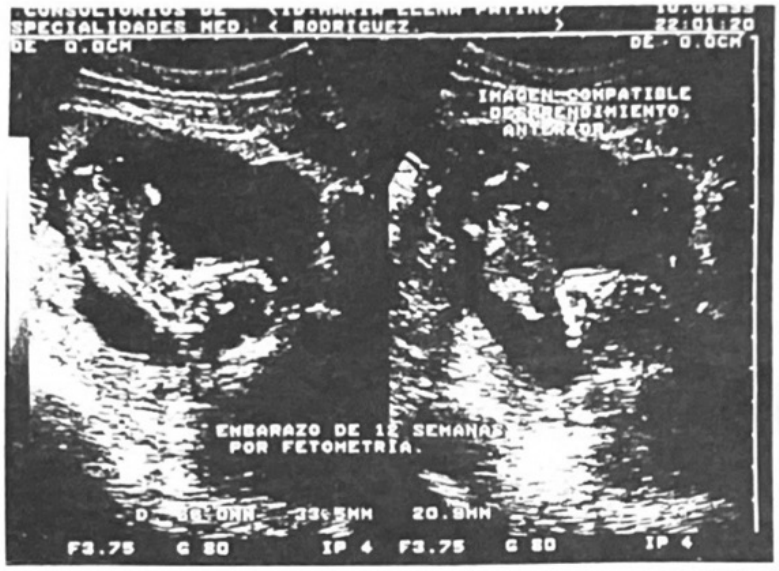
Se diagnosticó ruptura uterina *vs* desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. Se realizó laparotomía exploradora con los siguientes hallazgos quirúrgicos; hemoperitoneo de aproximadamente 3,000 mL, producto libre en cavidad abdominal, placenta en cavidad abdominal con pedículo de 8 x 6 x 5 con inserción a ligamento infundíbulo pélvico, ovario y salpinge derecha y apéndice cecal. Útero ligeramente aumentado de tamaño y tono disminuido, salpinge y ovario izquierdo normales. Se encontraron adherencias de membranas ovulares a fondo de saco posterior y anterior, epiplón y pared retroperitoneal. El procedimiento incluyó la extracción de la placenta, membranas ovulares y apendicectomía. El informe de Pediatría señala atención de recién nacido vivo de sexo masculino, peso de 1,920 gramos. Apgar 2/5/7 y Capurro de 36.3 semanas de gestación. Requirió atención de urgencias y manejo en UCIN falleciendo 14 horas posteriores a su nacimiento por complicaciones pulmonares. La paciente ingresó a UCI, mostró una evolución favorable dándose de alta al cuarto día postoperatorio. El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica informó lesión abdominal (laparotomía exploradora) decidua, vellosidades coriales. Historia de embarazo ectópico-abdominal. En el recién nacido se informó la presencia de malformaciones que incluyeron deformaciones de miembros inferiores (pie equino varo), columna vertebral y cráneo.

■ COMENTARIO

El embarazo abdominal es un evento raro, generalmente le antecede un embarazo a nivel tubárico. El embarazo desalojado a la cavidad peritoneal se desarrolla con implantación placentaria en cualquiera de sus estructuras y ocurre el crecimiento fetal. Tiene un índice de mortalidad materna de 7.7 veces mayor que el de un embarazo tubárico y hasta 90 veces mayor al de un embarazo intrauterino normal.[6]

No existe por tanto, una sintomatología característica para un adecuado diagnóstico, por lo que resulta un reto para la clínica y los auxiliares de diagnóstico. En la mayoría de los casos se presenta dolor abdominal inexplicable, persistente y asociado a los movimientos fetales (Martin). Los signos clínicos que se pueden encontrar son mala posi-

Figura 1



Ultrasonido que informa embarazo de 12 semanas de gestación.

Figura 2



Ultrasonido que informa embarazo de 14 semanas de gestación.

ción fetal, ausencia de actividad uterina y partes fetales fácilmente palpables.

Actualmente se cuenta con la tecnología avanzada para lograr el diagnóstico temprano. Según Atrash, sólo 10 a 30% de las pacientes son llevadas a cirugía con diagnóstico preoperatorio de embarazo abdominal, dado que el obstetra no se encuentra familiarizado con este tipo inusual de patología.

En ocasiones, el estudio ultrasonográfico y la resonancia nuclear magnética no se realizan rutinariamente y menos cuando no existe sospecha de embarazo abdominal. Varios informes en la literatura muestran que el método laparoscópico es efectivo en el embarazo abdominal temprano. El tratamiento por vía laparoscópica se sugiere actualmente con éxito en embarazos tempranos y alejado de zonas vasculares que por este método resultaría de difícil control de una hemorragia. Definitivamente en embarazos avanzados la conducta ante producto vivo es la laparotomía exploradora. La conducta en el manejo de la placenta aún resulta controversial y varios informes coinciden: a) no manipularla y dejarla *in situ* b) removerla junto con el órgano afectado c) dejarla intacta para manejo posterior con metotrexato.

En el presente caso resaltamos el hallazgo de un embarazo abdominal a término, evento que no había ocurrido en la experiencia de la institución. El procedimiento debió realizarse en forma urgente por las condiciones hemodinámicas de la paciente y bajo la sospecha diagnóstica de otra urgencia obstétrica, surgiendo éste con el evento quirúrgico. El manejo de la placenta fue la extracción total puesto que presentaba un pedículo al ligamento infundíbulo-pélvico, salpinge, ovario y apéndice cecal.

Con el presente caso no pretendemos modificar conductas al respecto, la clínica nos debe orientar a la toma de decisiones y los estudios paraclínicos sólo deben apoyar en el mismo. La remoción de la placenta fue posible en este caso, dadas las condiciones anatómicas encontradas, sin embargo, éste seguirá siendo tema de discusión y a nuestro parecer depende más de las condiciones quirúrgicas encontradas. ■

■ REFERENCIAS

1. Cunningham FG, Mc Donald PC, Leveno KJ. Williams Obstetric 20a. Edición. 1998; 569.
2. Chow W, Doling JR, Cates W, Greenberg RS, Epidemiology of ectopic pregnancy. Epidemiol. Rev. 1987; 9:70-94.
3. Atrash HK. Friede A, Hogue. CJR. Abdominal pregnancy in the USA. Obstet Gynecol 1987; 69: 333.
4. Strafford JG, Ragan WD. Abdominal pregnancy: review of current management. Obstet Gynecol 1977; 50: 548.
5. Rajansky N, Schenker JG. Heterotopic pregnancy and asisted reproduction - An update. J Asist Reprod Genet 1996; 13: 594 - 601.
6. Martin JN Jr, Mc Caul JF. Tratamiento de urgencia del embarazo abdominal. Clin Obstet Ginecol. 1990; 3: 427-435.
7. Martin JN Jr, Sessums JK, Marti RW, et al. Abdominal pregnancy: current concepts of management. Obstet Gynecol 1988; 71: 549-57.
8. Rani PR, Pandiaragan T, Raghavan SS, Rajaman P. Secondary abdominal pregnancy. Asia Oceanía J Obstet Gynecol 1994; 20(2): 161-3.
9. Stovall TG, Elkins TE. Twin abdominal pregnancy: A case report. J Reprod Med 1985; 30: 784.
10. Cordero DR, Adra A, Yasin S. Intraligamentary pregnancy. Obstet Gynecol Urv 1994; 49: 206-9.
11. Crabtree KE, Collet B, Kilpatrick SJ. Puerperal presentation of a living abdominal pregnancy. Obstet Gynecol 1994; 84: 646-8.
12. Bassil SJ, Pouly L, Canis M, et al. Advanced heterotopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer, whit survival of both the babies and mother. Hum Reprod 1991; 146: 515-25.
13. Nehra PC, loginsky SJ. Pregnancy after vaginal hysterectomy. Obstet Gynecol 1984; 64: 735.
14. Attapattu JAF, Menon S. Abdominal pregnancy. Int J Gynecol Obstet 1993; 43: 51-55.
15. Ferland RJ, Chadwick DA, O'brien JA, et al. An ectopic pregnancy in the upper retroperitoneum following in vitro fertilization and embryo transfer. Obstet Gynecol 1991; 78: 544-546.
16. Studdiford WE. Primary peritoneal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1942; 44: 487.
17. Del Rosario R, El-Roeiy A. Abdominal pregnancy on the bladder wall following embryo transfer with cryopreserved - thawed embryos: A case report. Fertl Steril 1996; 66: 839-841.
18. Tulandi and Salen. Surgical manegement of ectopic pregnancy. Obst Gynecol 1999; 42: 36.
19. Akhan O, Cekirge S, Seenati S, et al. Sonografic Diagnosis of an abdominal ectopic pregnancy. Am J Radiol 1990; 155: 197.
20. Galvez CI, Lopez PC. Embarazo abdominal. Gineco. Ed. Marketing publicidad de México 1998.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Prevalencia del autoexamen mamario en trabajadoras de la salud. Factores asociados a su correcta realización

■ Enf. Carmen García Cruz[1], Enf. Hortencia Sánchez Miss[1], Enf. Argelia Escobar Rodríguez[1], Dr. Arturo Salvador Ponce Saavedra[2], Dr. Leoncio Miguel Rodríguez Guzmán[3]

■ **RESUMEN**

Objetivo. Determinar la frecuencia de uso del autoexamen mamario (AEM) en trabajadoras de la salud y factores relacionados en su correcta realización. **Material y métodos.** Del 25 de enero al 24 de febrero de 2000, se realizó un estudio transversal analítico en trabajadoras del Hospital General de Zona No. 32, del IMSS en Minatitlán, Veracruz. Se incluyó a 106 mujeres, quienes aceptaron verbalmente participar en el estudio. Se les aplicó un cuestionario autoadministrado el cual contenía variables del uso y realización adecuada del AEM, variables sociodemográficas, de información sobre el AEM y actitudes positivas de salud y ante el cáncer de mama. **Resultados.** Un total de 92 (86.8%) de las trabajadoras se han realizado al menos una vez en su vida el AEM; 46.2% se lo realizan adecuadamente y 53.8% no se lo realizan o aplican la técnica en forma inadecuada. Las variables profesión, nivel socioeconómico alto, ser nulípara después de los 25 años, ser usuarias de métodos de planificación familiar, haber asistido al ginecólogo para un examen clínico de senos y si algún familiar le ha recomendado realizarse el AEM, estuvieron relacionadas con el uso adecuado del AEM ($p<0.05$). **Conclusiones.** La frecuencia de uso del AEM es alta, sin embargo no se utiliza en forma adecuada por la mayoría de las mujeres investigadas. La correcta realización está asociada con las diferentes variables: profesión médica o enfermera, buena información sobre el AEM, apoyo familiar y actitudes positivas de salud. Es necesario realizar intervenciones educativas para realizar en forma adecuada el autoexamen mamario.

Palabras clave: cáncer de mama, autoexamen de seno, trabajadoras de la salud.

(García C *et al.* Prevalencia autoexamen mamario en trabajadoras de la salud. Factores asociados a su correcta realización. Ginec Obst Mex 2001; 69: 155).

■ **ABSTRACT**

Objective. *Determine the frequency of a breast self-examination (BSE), in health workers and the associated risk factors in its correct performance.* ***Material and methods:*** *From January 24 to February 24, 2000, a transversal analytical study was performed in the workers of the General Hospital Zone number 32, of the IMSS in Minatitlán, Veracruz. 106 women were included, who verbally accepted to participate in the study. A self-administered survey was applied which contained variables of the use and performance of the BSE, social demographic variables, information about BSE, and positive health attitudes and faces with breast cancer.* ***Results.*** *A total of 92 (86.8%) of the workers have performed an BSE at least once in their life; 46.2% performed it adequately and 53.8% did not perform the technique adequately. The variables: profession, high social economical level, nulliparous after 25 years old, users of contraceptives, having visited a gynecologist for breast clinical examination, and if a family member recommended to perform a BSE, were related with the use adequately of BSE ($p<0.05$).* ***Conclusions.*** *the frequency of the use of a breast self-examination is high, however, it is not performed adequately by the majority of the women studied. Its*

[1]Departamento de enfermería, Hospital General de Zona No. 32, Instituto Mexicano del Seguro Social. Facultad de Enfermería, Universidad Veracruzana, Campus Minatitlán. [2]Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Zona No. 32, Instituto Mexicano del Seguro Social, Minatitlán, Ver. [3]Asesor Zonal de Investigación, Hospital General de Zona No. 36, Instituto Mexicano del Seguro Social, Coatzacoalcos, Ver.

correct execution is associated with the following variables: medical background doctor or nurse, well informed about BSE, family support and a positive health attitude. It is necessary to perform educational interventions so that the breast self-examination can be performed correctly.

Key word: breast cancer, breast self-examination, health workers.

(García CC *et al.* Prevalence of breast self-examination in health workers. Factors associated with its correct performance. Ginec Obst Mex 2001; 69: 155).

■ INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CaMa), es la principal neoplasia diagnosticada y la segunda causa de defunción por cáncer en mujeres estadounidenses. La ocurrencia de esta enfermedad presenta una gran variedad geográfica, siendo más frecuente en países industrializados.[1]

En México los estados que presentaron mayor morbilidad para 1994 fueron Coahuila, Sonora y Nuevo León, seguidos por el Distrito Federal. Las tendencias de mortalidad por el CaMa en el Instituto Mexicano del Seguro Social presentan un comportamiento ascendente y es la segunda causa de mortalidad más frecuente por cáncer en mujeres.[2,3]

Los factores de riesgo más importantes que están implicados en el desarrollo del CaMa son: la edad mayor de 30 años, menarca antes de los 10 años, ser nulípara después de los 30 años de edad, no haber otorgado lactancia materna, antecedentes familiares de CaMa, obesidad, menopausia tardía, consumo alto de carbohidratos y grasas, cáncer en otra parte del cuerpo, entre otros.[2,4,5]

La prevención primaria del CaMa estriba en la eliminación de los factores de riesgo y la prevención secundaria está dirigida al diagnóstico oportuno y al tratamiento adecuado. Las herramientas para la detección oportuna son: el autoexamen de mama (AEM), la realización de un examen médico anual y la realización de la mamografía. La American Cancer Society recomienda que todas las mujeres deben ser capacitadas y se deben realizar cada mes el AEM, un mamograma inicial entre los 35 a 40 años y un examen físico anual. La mamografía debe repetirse cada año o cada dos años según la edad y la presencia de factores de riesgo en la mujer. También requerirán vigilancia especial las mujeres con factores de riesgo identificados. Por su parte la Norma Oficial Mexicana para esta enfermedad recomienda el AEM a partir de la menarca entre el séptimo y décimo día del ciclo menstrual y en un día fijo en la posmenopausia; exploración clínica anual de mamas realizada por personal capacitado en mujeres mayores de 25 años y mastografía cada dos años a partir de los 40 años.[6-8]

No obstante las recomendaciones anteriores, la técnica del AEM no se lleva a cabo en un porcentaje importante de mujeres mayores de 20 años, como lo demuestra un estudio realizado en Chile, con personal de salud en donde sólo 28% se realizaban la autoexploración mamaria, a pesar de que 79% estaban familiarizadas y 82% eran conscientes de los beneficios de la técnica.[9]

En el estado de Veracruz se han realizado investigaciones sobre el uso del AEM en población abierta. Sin embargo, no identificamos estudios en trabajadoras de la salud ya que este grupo poblacional está directamente relacionado con la población general e influyen de alguna forma en cuestiones sobre la salud de la mujer.

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de uso del AEM en trabajadoras de la salud, así como los factores de riesgo relacionados con la realización adecuada de esta técnica en la detección oportuna del CaMa.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante un diseño de estudio transversal y analítico, realizado en el Hospital General de Zona No. 32 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Minatitlán, Veracruz, México, en el periodo comprendido del 25 de enero al 24 de febrero de 2000. Se incluyó a mujeres trabajadoras de la salud, que de algún modo se encuentran en contacto constante con la población derechohabiente (enfermeras generales, auxiliares de enfermería, asistentes médicos, trabajadoras sociales, médicas familiares y especialistas del área médica, así como personal de laboratorio), que aceptaron verbalmente participar en el estudio.

La población de estudio consistió en 106 mujeres, las cuales comprenden 82% de la plantilla laboral femenina.

En el cuestionario se recolectó información relacionada con la realización, frecuencia y conocimiento del AEM. Se valoraron los posibles factores de riesgo relacionados para una realización y conocimiento adecuados del AEM, como son: la edad, variables sociodemográficas, actitud preventiva hacia el CaMa y percepción que tiene la persona de padecer la enfermedad. El instrumento fue

diseñado por los investigadores del estudio y se valoró su confiabilidad aplicándolo a 10 mujeres que laboran en otra institución de salud de la misma localidad. Para aumentar la confiabilidad de la información no se anotó el nombre de la persona evaluada.

El análisis estadístico constó de frecuencias simples y relativas para las variables categóricas. La media, mediana y desviación estándar fueron aplicadas a las variables numéricas. Para el análisis bivariado, la variable dependiente que fue la realización del AEM, se tomó como adecuada (AEMAd), a las mujeres que describieron una técnica adecuada, además de una frecuencia de realización de al menos cuatro veces al año. El grupo de comparación fueron las mujeres que no se realizaban la técnica o la realizaban en forma y frecuencia inadecuada (AEMIn). La mayoría de las variables independientes fueron dicotomizadas para fines analíticos. La variable nivel socioeconómico alto se construyó con los indicadores de ingreso mensual familiar mayor de 6,999 pesos; contar con teléfono, aire acondicionado y automóvil; así como el antecedente de piso de loseta en la vivienda y tener escolaridad mayor a 15 años en la persona evaluada. La estadística utilizada incluyó la razón de prevalencias (RP); intervalos de confianza a 95% (IC 95%), *t* de *student* para comparación de medias. El análisis multivariado se realizó con el cálculo de la razón de momios (RM) con el método de regresión logística múltiple. La tabulación y análisis de la información se realizaron en los paquetes estadísticos EPI-INFO v. 6.0 y EGRET.

■ RESULTADOS

De la población evaluada (106), un total de 14 (13.2%) no se han realizado el AEM y 92 (86.8%) informaron sí realizárselo. De este último grupo 15 (14.2%) se lo realizan semanalmente; 26 (24.5%) mensualmente y 51 (48.1%) en forma ocasional o una vez al año. Un total de 49 (46.2%) correspondieron al grupo de AEMAd y 57 (53.8%) al AEMIn.

La variable edad y el tiempo de laborar en la institución no demostraron diferencias estadísticas entre ambos grupos (p=0.6 y 0.4 respectivamente).

La profesión de enfermera y médica tuvo mayor probabilidad para el AEMAd que el resto de las profesiones y actividad laboral (RP= 1.9). El antecedente de pareja sexual en la vivienda demostró 42% mayor probabilidad para el AEMAd (RP = 1.42) y el nivel socioeconómico alto presentó un exceso de riesgo de 2.38 veces más para el indicador adecuado del AEM (Tabla I).

La evaluación de algunas variables, determinadas como factores de riesgo, demostró que las mujeres que se embarazaron después de los 25 años de edad tuvieron mayor probabilidad de realizarse adecuadamente el AEM (RP = 1.59). Sin embargo esto no sucedió con el antecedente de aborto anterior (RP = 0.86) y el haber padecido alguna vez en su vida algún trastorno de la glándula mamaria (RP = 1.02). En relación a las variables ginecoobstétricas el ser usuaria de métodos de planificación familiar influyó en mayor medida para pertenecer al grupo de AEMAd (RP = 1.66), al igual que la búsqueda de atención médica para revisión de glándulas mamarias. En el grupo de mujeres con AEMAd seis (12%) se habían realizado una mamografía alguna vez en su vida, cifra similar (11%) en las mujeres con AEMIn (Tabla II).

La evaluación de las variables relacionadas con la actitud positiva de salud, apoyo familiar y lugar de atención médica, demuestran que la percepción de poder desarrollar CaMa no influye en mayor medida para realizarse el AEMAd (RP= 1.05); lo mismo sucedió con el antecedente de que algún familiar o amistad ha presentado la enfermedad. La percepción de la persona hacia el hecho de que sus familiares se preocupan "mucho" por su salud, demostró mayor relación con el AEMAd (RP= 1.75). En un total de 41 (84%) del grupo de mujeres con AEMAd sus familiares le han recomendado realizarse el AEM, esto fue menos frecuente en el grupo de AEMIn (67%). El antecedente de haberse realizado en forma adecuada la detección oportuna del cáncer cervicouterino estuvo más relacionado con el AEMAd (RP= 1.85). Otras variables relacionadas fueron atenderse médicamente en el IMSS y acudir anualmente a chequeos de salud sin estar enferma (Tabla III).

Otra variable que demostró cierta relación, fue el antecedente de realizar algún tipo de ejercicio (RP = 1.29; IC 95% 0.86-1.93). No existió relación entre el índice de masa corporal normal comparado con sobrepeso y obesidad en relación al AEMAd, en general 12% de las mujeres evaluadas presentó algún grado de obesidad.

El modelo multivariado que demostró asociación con la realización del AEMAd fue compuesto por las variables profesión de enfermera y médicas (RM 2.16; IC 95% 1.08-4.3); edad a la primera

gestación (RM 2.03; IC 95% 1.06-3.9) y el uso de métodos anticonceptivos (RM 1.95; IC 95% 1.06-3.6).

Doce por ciento de las mujeres percibe que en el momento de la evaluación podrían tener CaMa; 82% reconoce que con el AEM se detecta adecuadamente el CaMa; 12.4% refirió que es un hábito difícil de llevar a cabo constantemente; en 14% les crea temor por la posibilidad de presentar CaMa y sólo 3.8% piensa que realizarse el AEM le produciría dolor.

La evaluación cualitativa de qué les sucedería si tuvieran CaMa informó que la gran mayoría buscaría ayuda médica, ninguna mujer conceptualizó la resección de la glándula mamaria como parte del tratamiento y sólo mencionaron que el tratamiento está basado en quimioterapia; catorce mujeres no contestaron esta pregunta; ocho coincidieron que se deprimirían; tres informaron que no harían nada y cinco refirieron que se morirían.

■ DISCUSIÓN

La prevalencia de uso del autoexamen de mama en esta población es óptima (arriba de 80%). Sin embargo, sólo una pequeña proporción se lo realizan mensualmente, esta frecuencia de realización del AEM es ligeramente más baja a la que informan Schencke *et al.* (28%), quienes también evaluaron a mujeres trabajadoras para la salud. Un estudio realizado en mujeres del Caribe informó una prevalencia de uso mensual del AEM de 37%, cifra superior a la que se informa en el presente estudio.[9,10]

La realización adecuada del AEM aumentó a 46.2%, la cual consideramos una cifra de uso moderado hacia una prueba de detección, de acuerdo a las características de la población de estudio. Esto magnifica las actitudes que tiene una población determinada sobre aspectos de prevención y cuidado para la salud.

Tabla I

Variables sociodemográficas y la realización del AEM en forma adecuada e inadecuada

Variable	AEMAd	AEMIn	RP (IC 95%) Valor de p
N	49	57	
Edad (media +/- desviación estándar)	36+/-7.6	35.3+/-9.3	0.6
Tiempo de laborar en la institución (mediana y rangos)	10.5 (0-28)	9 (0-27)	0.4
Ocupación			
Enfermera o médica	38 (78%)	30 (53%)	1.9 (1.12-3.3)
Otras	11 (22%)	27 (47%)	
Estado civil			
Casada o en unión libre	36 (73%)	34 (60%)	1.42 (0.87-2.33)
Otras	13 (27%)	23 (40%)	
Nivel socioeconómico			
Bajo	12 (24%)	26 (46%)	1.00
Medio	19 (39%)	25 (44%)	1.37 (0.8-2.4)
Alto	18 (37%)	6 (10%)	2.38 (1.4-4)

Tabla II

Variables ginecoobstétricas y de atención médica y la realización adecuada e inadecuada del AEM

Variable	AEMAd	AEMIn	RP (IC 95%)
Mujer nulípara > de 25 años	15 (31%)	8 (14%)	1.59 (1.07-2.36)
Antecedentes de cesáreas	22 (52%)	25 (58%)	0.89 (0.6-1.4)
Antecedentes de abortos	12 (29%)	15 (35%)	0.86 (0.5-1.4)
Usuarias de métodos de planificación familiar	31 (63%)	23 (40%)	1.66 (1.07-2.57)
Antecedentes de enfermedades de la glándula mamaria	8 (16%)	9 (16%)	1.02 (0.6-1.8)
Realización de examen clínico de glándulas mamarias por especialista	24 (49%)	17 (30%)	1.52 (1.02-2.27)
Antecedentes de mamografías	6 (12%)	6 (11%)	1.09 (0.6-2.0)

Tabla III

Variables de actitud para la salud y de apoyo familiar en los grupos de uso adecuado e inadecuado del AEM

Variable	AEMAd	AEMIn	RP (IC 95%)
Percepción de que puede presentar CaMa	41 (84%)	47 (82%)	1.05 (0.6-1.8)
Algún familiar o amistad padece o padeció CaMa	20 (41%)	25 (44%)	0.88 (0.4-2.1)
Preocupación de los familiares por la salud de la trabajadora	46 (94%)	48 (86%)	1.79 (0.67-4.8)
Algún familiar le ha recomendado realizarse el AEM	41 (84%)	38 (67%)	1.75 (0.94-3.2)
Realización del DOC en forma oportuna	45 (92%)	46 (81%)	1.85 (0.8-4.4)
Atenderse en alguna unidad del IMSS	39 (80%)	42 (74%)	1.2 (0.7-2.05)
Acude anualmente a chequeos de salud sin estar enferma	27 (55%)	24 (42%)	1.32 (0.87-2.0)

La variable edad no demostró diferencias estadísticamente significativas con la realización del AEMAd. Sin embargo la actividad profesional de enfermera o médica sí estuvo asociada con una técnica adecuada. El grupo de comparación (AEMIn) en el nivel profesional estuvo compuesto por mujeres que laboran como asistentes médicas, trabajadoras sociales y químicas, llama la atención debido a que las trabajadoras sociales son quienes en mayor medida ofrecen información a la población derechohabiente del IMSS. El porcentaje de uso del AEM es diferente a lo informado en mujeres chilenas según el nivel de profesión.[9]

El ser casada o en unión libre estuvo más relacionado con el AEMAd, esto se puede explicar por el apoyo que puede estar ofreciendo la pareja en cada mujer, aunado a la posibilidad de que su pareja también sea trabajador de la salud y se agrega a la variable relacionada con la recomendación que ha planteado algún familiar o su pareja para que se realicen el AEM; esta última variable demostró una asociación estadísticamente significativa y es un indicador a tomar en cuenta en los programas de prevención y educación para todas las enfermedades.

Otra variable que demostró asociación fue el nivel socioeconómico alto, relacionado quizá con la posibilidad de tener mayor información y posibilidad de acudir al ginecólogo.

No obstante que la percepción sobre la posibilidad de presentar CaMa existe en la mayoría de las personas, esta variable no influyó en gran medida para que las mujeres se realicen el AEMAd, esta situación podría explicarse con los conceptos que tiene cada mujer hacia la enfermedad, como se describe en un estudio realizado en Cuernavaca, Morelos, México y en el de las mujeres chilenas en la que se encontró esta misma situación.[9,11]

La magnitud con que se refiere el antecedente de alguna amistad o familiar con CaMa en este estudio es elevada. Sin embargo, no debe ser tomado como la posible prevalencia de la enfermedad en esta población, esto es debido a que un solo caso de CaMa puede involucrar a más de cinco personas como amistad y a unas dos como familiar. No obstante lo anterior y tomando en cuenta que una gran proporción de personas ha tenido contacto directo con algún caso de la enfermedad, esto no ha influido para que las mujeres se realicen el AEMAd, lo mismo sucede con las mujeres que han padecido en algún momento alguna enfermedad de la glándula mamaria.

Es de gran impacto la relación que presenta el acudir a realizarse la prueba de DOC y ser usuaria de métodos de planificación, esta condición se encuentra ligada a las políticas de información sobre el CaMa y el AEM, que se ofrecen en la institución de salud donde se realizó el estudio.

El tener una actitud positiva en salud como es acudir a revisión médica sin estar enferma, ser atendida en algún momento por el ginecólogo y realizar ejercicio está relacionado con la práctica adecuada de la prueba de detección, aunque la relación no demostró precisión en los resultados.

La gran mayoría de las personas conceptualiza que con el AEM detectaría el CaMa, pero existe una proporción importante que piensa lo contrario (18%), esto mismo sucedió con algunas mujeres que creen que es un hábito difícil de llevar a cabo constantemente. Ante esta situación es necesario comentar que aunque codificamos la variable dependiente con el indicador de realizarse al menos cuatro veces al año el AEM, es necesario continuar capacitando a las mujeres para que utilicen cada mes la técnica, ya que esto les dará mayor capacidad y confianza, además de que les permite apegarse a las recomendaciones planteadas por organismos nacionales e internacionales.[6,8,11-13]

Este trabajo se suma a las escasas investigaciones sobre la prevalencia de uso del AEM en mujeres mexicanas y sirve para plantear acciones específicas de educación y detección para el CaMa.

En conclusión es necesario recomendar acciones específicas de capacitación sobre el AEM en trabajadoras de la salud, como la que evaluaron Ortega *et al.*, en un estudio en el estado de Morelos, México.[14] ■

■ Referencias

1. Boring C, Squires T, Tong T. Cancer around the world, 1986-1988. Cancer Statics. Cancer J Clin 1992;42:19-38.
2. López-RO, Lazcano-PEC, Tovar-GV, Hernández-AM. La epidemia de cáncer de mama en México ¿Consecuencias

de la transición demográfica? Salud Pública Mex 1997; 39: 259-265.
3. Salmeron-Castro J, Franco-Marina F, Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC. Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991-1995. Salud Pública Mex 1997; 39: 266-272.
4. Rodríguez-Guzmán LM, Vargas-Cortés M. Factores de riesgo y cáncer de mama. Epidemiología 1998; 15: 1-3.
5. García-Acevedo L. Posible relación entre menopausia y cáncer de mama. Acta Ginecológica 1993; 50: 286-289.
6. Lazcano-Ponce EC, Tovar-Guzmán V, Alonso-De Ruíz P, Romieu I, López-Carrillo L. Cáncer de mama. Un hilo conductor histórico, presente y futuro. Salud Pública Mex 1996; 38: 139-152.
7. Spitz MR, Dodd GD. Update on screening mammography. Cancer Bull 1993; 45: 543-545.
8. Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, tratamiento y control del cáncer de cuello del útero y de la mama en la atención primaria. México D.F.; Diario Oficial de la Federación, tomo CDLXXXIX, No. 4, 6 junio de 1994; 79-86.
9. Schencke M, Espinoza S, Muñoz N, Messing H. Actitud y conducta frente al autoexamen de mama entre profesionales de salud en Chile. Bol Of Sanit Panam 1993; 114: 317-324.
10. Modeste N, Caleb-Drayton VL, Montgomery S. Barriers to early detection of breast cancer among women in a caribbean population. Pan Am J Public health 1999; 5: 152-156.
11. La detección del cáncer de mama en América Latina y el caribe. Bol Of Sanit Panam 1993; 114: 259-264.
12. Ortega D. Algunos conceptos sobre el cáncer del seno entre mujeres mexicanas. Salvia 1998; 2: 3-4.
13. Apantaku LM. Breast cancer diagnosis and screening. Am Fam Physician 2000; 62: 596-602.
14. Ortega-Altamirano D, López-Carrillo L, López-Cervantes M. Estrategias para la enseñanza del autoexamen del seno en mujeres en edad reproductiva. Salud Pública Mex 2000; 42: 17-25.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Marcadores biológicos en carcinomas mamarios con alta sobreexpresión de proteína HER2

■ Dra. Teresa Cuesta-Mejías[1], Dra. Hilda Mendoza-Ramón[1], Dr. Jorge Alcaraz-Silva[1], Dr. José Evaristo-Torres[1], Dr. Carlos Ortiz-Hidalgo[1]

■ **RESUMEN**

Introducción. El valor predictivo de la sobreexpresión de proteína HER2 en lo que respecta a la respuesta de los carcinomas mamarios al tratamiento con doxorrubicina y herceptin ha sido demostrado. DAKO Herceptest pretende ser una herramienta en la identificación de pacientes en las cuales el tratamiento con herceptin está siendo considerado. En una serie de carcinomas mamarios estudiados en nuestro laboratorio fue detectada una alta sobreexpresión de HER2. Sólo cuatro casos eran tumores recurrentes. **Objetivo.** Caracterizar la población de carcinomas mamarios evaluados con DAKO Herceptest, estableciendo la expresión en ellos de otros factores pronósticos y/o predictivos (receptores hormonales, Ki-67, *p53*, ploidía tumoral) rutinariamente determinados por nuestro servicio. **Material y métodos.** A 97 carcinomas mamarios recibidos consecutivamente entre julio y octubre del año 2000 en el Departamento de Patología Quirúrgica del Centro Médico ABC, de la Ciudad de México, se le realizó DAKO Herceptest y determinación de receptores para estrógenos y progesterona, *p53*, Ki-67 y ploidía tumoral. **Resultados.** La sobreexpresión de HER2 se obtuvo en 46.3% de la muestra. De este subgrupo 47.6% mostró inmunofenotipo negativo para receptores hormonales, 89.7% elevado índice de proliferación celular [Ki-67], expresión de *p53* 72.5% y aneuploidía tumoral 72.9%. **Conclusiones.** La alta expresión en nuestra serie de factores pronósticos y/o predictivos relacionados con comportamiento desfavorable en carcinomas mamarios, sugiere que la población en estudio posee un fenotipo particularmente agresivo, en donde la sobreexpresión de proteína HER2 resulta concordante.

Palabras clave: Proteína HER2/factores pronósticos.

(Cuesta M *et al.* Marcadores biológicos en carcinomas mamarios con alta sobreexpresión de proteína HER2. Ginec Obst Mex 69; 2001: 161).

■ **ABSTRACT**

Introduction: *The predictive value of the HER2 protein over-expression in order to the breast carcinomas response to dexorubicin and Herceptin therapy has been proved. DAKO Herceptest pretend to be a tool in the identification of patients for whose Herceptin might be an option. In one breast carcinoma serie studied in our laboratory we detected a high over-expression of HER2. Only four cases were recurrent tumors.* ***Objective:*** *To characterize the breast carcinoma serie assayed with DAKO Herceptest by the expression of other prognostic or predictive markers (hormone receptors, Ki-67, p53, tumoral ploidy) that are routinely tested in our laboratory.* ***Material and methods:*** *97 consecutive mammary carcinomas recived between July and October, 2000 in the ABC Medical Center's Surgical Pathology Department of Mexico City, were analyzed with DAKO Herceptest, and for estrogen/progesterone receptors, p53, Ki-67 and tumoral ploidy.* ***Results:*** *We found HER2 over-expression in 46.3% of the cases tested. The 47.6 % of this subgroup showed hormone receptors negative immunophenotype, 89.7 % high cellular proliferation index (Ki-67), 72.5 % of p53 expression, and tumoral aneuploidy in 72.9% .* ***Conclusions:*** *The high expression of desfavorable prognostic and/or predictive factors for mammary carcinomas in the casuistic, suggest that the population in study have a particularly aggressive phenotype, where the over-expression of HER2 protein results in concordance and it is not related with tumoral relapse.*

Key words: HER2 protein/prognostic factors.

(Cuesta M *et al.* Biomarkers in breast cancer with high-over expression of HER2 protein. Ginec Obst Mex 2001; 69: 161).

[1]Servicio de Patología Quirúrgica. Hospital ABC. México D. F. México
[2]Departamento de Histología. Universidad Panamericana, México D.F. México

■ INTRODUCCIÓN

El gen HER-2, conocido también como ERBB2 o NEU, codifica para una proteína referida como HER2, la cual es un receptor de membrana del tipo tirosinasa homóloga al receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR o HER1). La proteína HER2 es un componente normalmente expresado por una variedad de células epiteliales, sin embargo su sobreexpresión se considera parte del proceso de transformación maligna y progresión tumoral en una fracción de pacientes con cáncer mamario.[1]

Herceptin es un anticuerpo monoclonal humanizado,[2] con alta afinidad por la proteína HER2, el cual ha mostrado capacidad para inhibir la proliferación de células tumorales humanas que expresan la proteína HER2 tanto *in vitro* como *in vivo*.[3]

DAKO Herceptest es un análisis inmunohistoquímico semicuantitativo para determinar la sobreexpresión de proteína HER2 en tejidos procedentes de cáncer mamario, rutinariamente procesados para evaluación histológica, por lo que pretente ser una herramienta en la identificación de pacientes para quienes el tratamiento con Herceptin está siendo considerado.

El Laboratorio de Patología Quirúrgica del Centro Médico ABC, ha participado en el proyecto multinacional auspiciado por los Servicios para la Promoción de Terapia y Prevención de Enfermedades PharmaPart, conocido como HER2000 y el cual consistió en la evaluación en 97 casos consecutivos de la expresión de proteína HER2 en carcinomas mamarios, siguiendo las normas de interpretación contenidas en el Manual de Interpretación Dako Herceptest.[4] En este manual se exponen los porcentajes de sobreexpresión proteica esperados, los cuales se encuentran entre 20% y 35 % de la población total estudiada, y la pauta recomendada para el monitoreo de los resultados sugiere que valores inferiores pueden estar relacionados con factores técnicos o de interpretación de la inmunotinción, en tanto valores superiores se asocian con el análisis de un mayor número de casos recurrentes. Fue positiva para la sobreexpresión de proteína HER2, 46.3 % de la población que nuestro laboratorio estudió, resultado significativamente superior al esperado. Sólo cuatro de los casos eran tumores recidivantes.

Teniendo en cuenta que de forma rutinaria nuestro laboratorio determina factores pronósticos o predictivos en cáncer mamario, (receptores hormonales, expresión de *p53*, Ki-67, ploidía), consideramos valorar el comportamiento de estos factores en la misma población, con la hipótesis de que los casos en estudio son tumores agresivos desde su presentación inicial, lo que correlacionaría proporcionalmente con el alto porcentaje de sobreexpresión de la proteína HER2 en la muestra en cuestión, y es esa la motivación esencial para la realización de este trabajo.

■ OBJETIVOS

Generales

Caracterizar la población de carcinomas mamarios evaluados en el Proyecto HER 2000, en lo referente a la expresión de factores pronósticos y/o predictivos rutinariamente determinados por nuestro laboratorio: receptores hormonales, índice de proliferación celular [Ki-67], *p53*, ploidía tumoral.

Específicos

- Conocer la expresión de receptores de estrógenos y progesterona en nuestra casuística.
- Determinar fracción de la muestra que expresa índices de proliferación celular desfavorables, medidos con Ki-67.
- Precisar la sobreexpresión del gen *p53* en estos casos.
- Distribuir los tumores considerando el estado de ploidía tumoral.
- Correlacionar la expresión de los factores enunciados con la sobreexpresión de proteína HER2, en los carcinomas evaluados.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se evalúan 97 carcinomas mamarios consecutivamente recibidos en el Laboratorio de Inmunohistoquímica y Análisis Digital de Imágenes del Departamento de Patología Quirúrgica del Centro Médico ABC, durante el periodo comprendido entre julio y octubre del año 2000. A éstos se le realizó determinación de HER2 mediante Hercep Test (DAKO, Kit-5204-con anticuerpo de conejo contra la proteína HER2 humana, previamente diluido: 0.05 mol/L), siguiendo el protocolo de procedimiento recomendado en el Manual de Interpretación DAKO Herceptest.[4] Las muestras tumorales examinadas fueron fijadas en formol tamponado al 10 %, incluidas en parafina y cortadas entre 4 y 5 micras. En cortes semejantes se aplicó panel de anticuerpos contra receptores de estrógenos (Cell Marque 1:50), progesterona (DAKO 1:300), *p53* (DAKO 1:300) y Ki-67 (Cell Marque 1:100), empleando la técnica de avidina-estreptavidina-peroxidasa y como cromógeno, en todas las determinaciones, la diaminobencidina.

Los resultados de la inmunotinción para la proteína HER2 fue expresada en tantos (Tabla I) y evaluados "a doble ciegas" por dos observadores independientes. En casos de no coincidencia, un tercer observador entrenado, fue consultado para decidir clasificación definitiva.

La expresión de receptores de estrógenos y progesterona fue calificada cuantitativamente empleando analizador de imagen CAS-200 Becton Dickinson, considerando positivo todo valor superior a 5 % y 10% de tinción en el total de área nuclear medida (mínimo de 8,000 micras cuadradas) para estrógenos y progestorona respectivamente.

La ploidía tumoral se determinó cuantitativamente empleando el programa de medición cuantitativa de DNA del analizador de imagen CAS-200, mediante la tinción de Feulgen en cortes tisulares parafinados y fijados en formol tamponado al 10 %. Los tumores se categorizaron según el índice de DNA obtenido (en un mínimo de 120 células exploradas), como hipodiploides (< 0.9), diploides (0.9 a 1.2), hiperdiploides (> 1.2 a 2), tetraploides (> 2), y se consideró aneuploide todo tumor fuera del rango diploide.

La expresión del índice de proliferación celular mediante Ki-67, y el gen *p53* se hicieron de forma semicuantitativa y cualitativa, evaluando la intensidad de la reacción (positividad nuclear) en cruces de 1 a 3, según ésta fuera débil, moderada o intensa y estimando mediante la observación directa en microscopio de luz el porcentaje de células positivas, en el corte tisular analizado. Todo índice de proliferación celular mayor de 4% se consideró desfavorable y cualquier expresión del gen *p53* se consideró positiva y desfavorable.

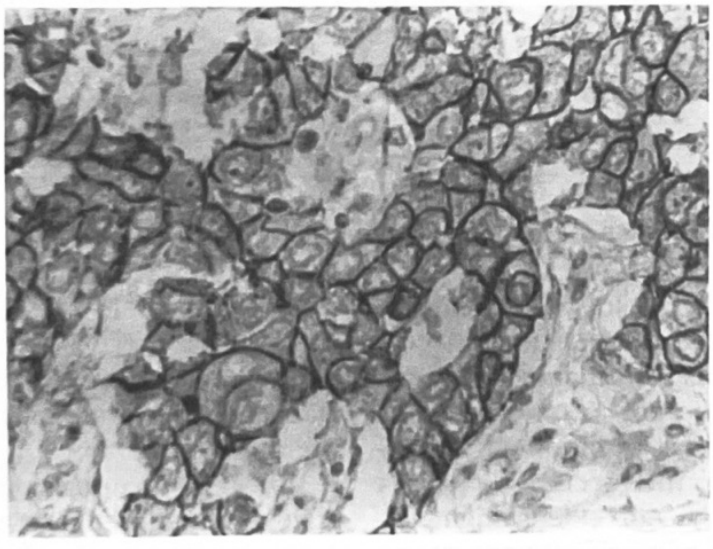
Los valores de referencia para cada parámetro en cuestión se consideraron según pautas recomendadas.[5]

Tabla I

Inmunomarcaje con proteína HER2. Guía para informe de resultados

Tantos a informar	Determinación de sobreexpresión de la proteína HER2	Patrón de tinción
0	Negativa	No tinción o tinción de membrana (parcial o completa) en menos de 10% de células tumorales
1+	Negativa	Tinción débil e incompleta de membrana en más de 10% de células tumorales
2+	Positiva	Tinción de membrana completa, débil o moderada, en más de 10% de células tumorales
3+	Positiva	Tinción fuerte, de membrana completa, en más de 10 % de células tumorales

Figura 1



Herceptest. Inmunotinción de membrana completo positividad intensa (3+).

■ RESULTADOS

Sobreexpresaron la proteína HER2 45 de los 97 casos estudiados, lo que constituyó 46.3% de la muestra (Fig.1).

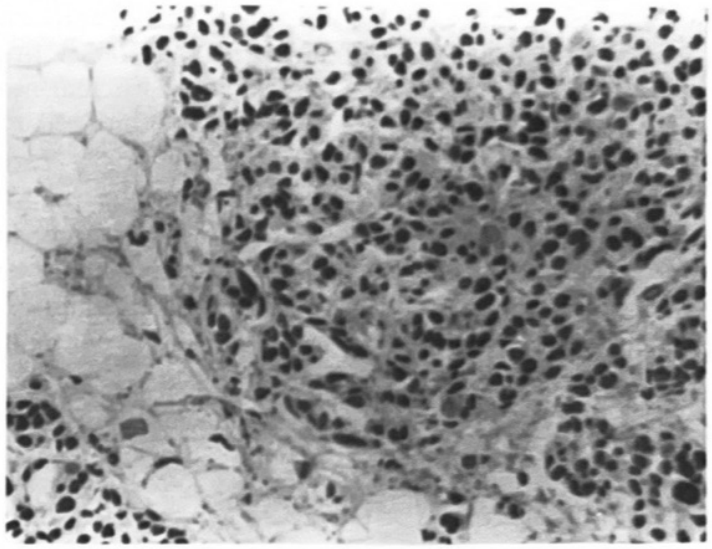
El estado de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) se determinó en 89 tumores, de los cuales 50.5% resultó negativo para estrógenos y 47.1 % para progesterona. Al explorar el estado de los receptores hormonales en 42 casos HER2 positivos, el inmunofenotipo negativo para ambos receptores se encontró en 20 (47,6%).

En 68 de 83 carcinomas se encontró índice de proliferación celular desfavorable, representando 81.9% de esta fracción de la muestra. La proliferación celular entre los carcinomas de nuestra serie con sobreexpresión HER2 alcanzó valores desfavorables en 35 de 39 tumores, elevando a 89.7 el porcentaje de índice desfavorable para Ki-67 en este subgrupo.

El inmunomarcaje para *p53* fue positivo (Fig. 2) en 59 de 85 casos de toda la muestra (69.4%), y en 29 de 40 (72.5%) correspondientes al subgrupo con sobreexpresión de HER2.

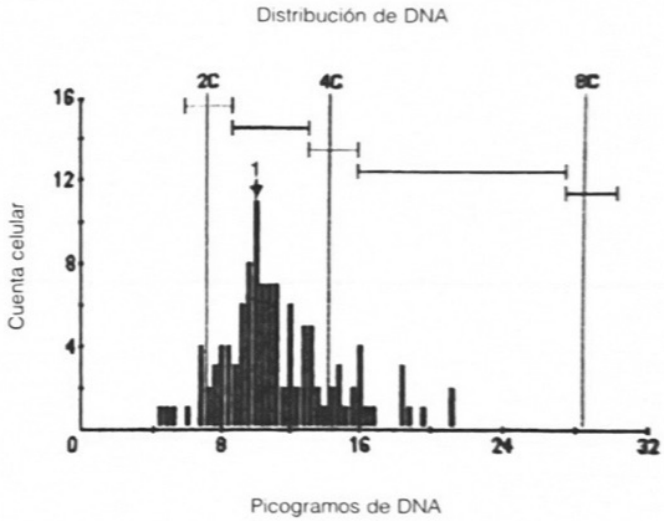
De los 77 tumores en los que se determinó ploidía, 71.4% resultaron aneuploides (Fig. 3). La aneuploidía entre los tumores con sobreexpresión HER2 se elevó a 72.9%.

Figura 2



Expresión nuclear intensa de *p53*. Inmunomarcaje.

Figura 3



Citometría estática. Carcinoma mamario aneuploide.

■ DISCUSIÓN

La mayor frecuencia de sobreexpresión de HER2 en tumores con receptores hormonales negativos ha sido señalada.[6,7,8] Algunos autores no han encontrado asociación significativa entre ambos factores.[9,10] El valor predictivo de respuesta a terapia hormonal de la expresión nuclear de receptores hormonales ha sido avalada con los resultado de múltiples estudios.[11,12] El índice de proliferación celular determinado por la expresión nuclear de Ki-67 guarda relación directa con un comportamiento tumoral más agresivo.[13] La expresión nuclear de Ki-67 en nuestra serie es muy próxima a 78% encontrado por Bhatavde-Kar,[14] en 93 carcinomas mamarios en estadio II y III.

La acumulación nuclear del gen *p53* inactivado por mutación o cualquier otro mecanismo, es indicador de transformación tumoral,[15] considerado además, luego de las metástasis, el factor pronóstico independiente, más estrechamente relacionado con peor comportamiento biológico en carcinomas mamarios.[16] La interacción de *p53* y HER2 no ha sido extensamente investigada, ni significativamente relacionada con el pronóstico en cáncer mamario.[17] El-A-Helat concluye la relación de *p53* y HER2 con peor pronóstico para carcinomas de mama, pero como factores independientes.[18]

Diversos grupos coinciden en informar menor supervivencia entre pacientes con carcinomas mamarios aneuploides,[19,20] pero la

contribución de estos marcadores a la información pronóstica no ha sido unánimemente reconocida.[21]

Stomper señala mayor porcentaje de positividad para HER2 en tumores aneuploides,[22] lo que resulta coherente con nuestros hallazgos. La serie de Jakic-Razumovic[23] cuenta con un porcentaje mucho más bajo de aneuploidía que la nuestra y en cambio una sobreexpresión de HER2 de 52.7% de toda su muestra. La sobreexpresión de HER2 en la serie que evaluamos es comparable con 50% informado por Wang,[24] quien apunta que la sobreexpresión proteica ocurre mayormente como resultado de amplificación génica en 20-30% de los casos. Johnson sugiere la activación transcripcional como mecanismo alternativo para la sobreexpresión proteica en ausencia de amplificación génica.[25] Múltiples autores han coincidido en el hallazgo de sobreexpresión de HER2 en 50% o más de los carcinomas mamarios en sus series,[14,23,24,26] en el contexto de tumores mamarios agresivos, cuando se ha evaluado en ellos la expresión de otros marcadores biológicos con significación pronóstica o predictiva probada.

■ CONCLUSIONES

Los altos porcentajes de expresión de proteína HER2 (> 35 %) han sido relacionados con gran número de casos recurrentes dentro de la población en estudio. En nuestra casuística la sobreexpresión de proteína HER2 no guarda relación con recidiva tumoral.

La alta expresión en la muestra de otros factores pronósticos y/o predictivos desfavorables, como gen *p53*, Ki-67, aneuploidía tumoral, y negatividad de receptores hormonales, sugiere que se trata de una población de carcinomas mamarios con fenotipo particularmente agresivo y para la cual, una alta sobreexpresión de proteína HER2 es un hallazgo plenamente concordante.

El mecanismo intrínseco de la sobreexpresión proteica en nuestra serie no ha sido determinado. Ello pudiera ser objeto de futuras investigaciones, cuyos resultados posiblemente contribuyan a esclarecer la mayor agresividad fenotípica de la población estudiada. ■

■ Referencias

1. Lonardo F, DiMarco E, King Cr, Pierce JH, Segatto O, Aaron SA, et al. The normal erb-2 product is an atypical receptor-like tyrosine kinase with constitutive activity in the absence of ligand. New Biologist 1990; 2: 992-1003.
2. Carter P, Presta L, Gorman CM , Ridway JBB, Henner D, Wong WLT, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 4285-9.
3. Lewis GD, Figari I, Fendly B, Wong WL, Carter P, Gorman C, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. Cancer Immunol Immunother 1993; 37:255-63.
4. DAKO Herceptest. A manual for interpretation. DAKO Corporation 1999; _ HYPERLINK http://www.dakousa.com __www.dakousa.com_
5. De La Vega G. Pathos 1995; 2: 5-8.
6. Tandon AK, Clark GM, Chemness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/ neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. J Clin Oncol 1989;7:1120-1128.
7. Battifora H, Gaffey M, Estaban J, Metha P, Bailey A, Faucett C, Niland J. Immunohistochemical assay of neu/c-erbB-2 oncogene product in paraffin-embedded tissues in early breast cancer: retrospective follow-up study of 245 satage I and II cases. Mod Pathol 1991;4:466-474.
8. Seshardri R, Firgaira FA, Hosfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of Her2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. J Clin Oncol 1993; 11: 1936-1942.
9. Clark GM, McGuire WL . Follow-up study of HER2/neu amplification in primary breast cancer. Cancer Res 1991;51:944-948.
10. Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, Cranor M, Borgen P, Norton L. Immunohistochemical detection of HER-2/neu in node-negative breast carcinoma : a study of epidemiologic risk factors, histologic features and prognosis. Cancer 1995; 75:1320-1326.
11. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK et. al. Estrogen receptor status by immmunohistochemistry is superior to the ligand binding assay for predicting response to adyuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:1474-1481.
12. Layfield LJ, Saria EA, Conlon Deshidratar, aclarar y montar en resina et. al. Estrogen and progesterone receptor status determinated by the Ventana ES 320 automated immunohistochemical stainer and CAS 200 image analyzer in 236 early-stage breast carcinomas: prognostic significance. J Surg Oncol 1996; 61:177-184.
13. Harslev T, Jacobsen GK, Zedeler K. Correlation of growth fraction by Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunohistochemistry with histopathological parameters and prognosis in primary breast carcinomas. Breast Cancer Res Treat 1996; 37:101-113.
14. Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG et al. Prognostic significance of immunohistochemically localizad biomarkers in stage II and stage III breast cancer: a multivariate analysis. Ann Surg Oncol 2000;7:305-311.
15. Davidoff AM, Humphrey PA, Inglehart JD, Marks JR. Genetic basis of p53 overexpression in human breast cancer. Proc Natt Acad Sci USA 1991; 88: 5006-5010.
16. Elledge RM, Allred DC. Prognostic and predictive value pf p53 and p21 in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998; 52: 169-188.
17. Iwaya K, Tsuda H, Hirade H, Tamaki K, Tamakuma S, Fukutoni T, Mukai K, Hirohashi S. Nuclear p53 immunoreaction associated with poor prognosis of breast cancer. Jpn J Cancer Res 1991; 82: 835-840.

18. El-A-Helal T; Khalifa A, Kamel AS. Immunohistochemical expression pf p53 and c-erbB2 proteins in breast cancer in Egypt. Anticancer Res 2000; 20(3B): 2145-50.
19. Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, McGuire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. N Engl J Med 1989; 320:627-633.
20. Lewis WE. Prognostic significance of low cytometric DNA analysis in node-negative breast cancer patients. Cancer 1990; 65 2315-20.
21. Frierson Jr HF. Ploidy analysis and S phase fraction determination by flow cytometry of invasive adenocarcinomas of the breast. Am J Surg Pathol 1991;15.358-367.
22. Stomper PC, Budnick RM, stewart CC. Use of specimen mammography-guiaded FNA (fine-needle aspirates) for cytometric multiple marker analysis and immunophenotyping in breast cancer. Cytometry 2000; 42: 165-173.
23. Jakic-Razumovic J, Petrovecki M, Uzarevic B, Gamulin S. Mutual predictive value of c-erbB-2 overexpression and varios prognostic factors in ductal invasive breast carcinoma. Tumori 2000; 86(1):30-6.
24. Wang S, Saboorian MH, Frenkel E, Hynan L, Gokaslan ST, Ashfaq R. Laboratory assesment of the status of HER-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. J Clin Pathol 2000; 53(5): 374-381.
25. Johnson RC, Ricci A Jr, Cartun RW, Acroyd R, Tsongalis GJ. p185 HER2 overexpression in human breast cancer using molecular and immunohistochemical methods. Cancer Invest 2000; 18: 336-342.
26. Aryadono T, Harijadi, Ghozali A. Correlation of clinical pathological status, hormone receptor and C-erB-2 oncoprotein in breast cancer patients. Gan to Kagaku Ryoho 2000;27 Suppl 2: 600-606.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Tratamiento de los trastornos de la fertilidad antes de las técnicas de reproducción asistida

■ Dr. Carlos Morán,[1,2] Dra. Raquel Huerta,[1,3] Dr. Ricardo Azziz[1]

■ **RESUMEN**

La prevalencia de los trastornos de la fertilidad está creciendo en años recientes, pero los servicios médicos para la atención de estos problemas no se encuentran al alcance de la mayor parte de las parejas que los necesitan. El pronóstico para la fertilidad es importante para conocer la capacidad de resolución terapéutica de cada servicio y para seleccionar las parejas que pueden tratarse en un nivel primario de atención, o para considerar su remisión a niveles superiores de tecnología reproductiva. En la práctica estos trastornos se están tratando en los primeros niveles de atención médica y las técnicas de reproducción asistida sólo son accesibles para un pequeño sector de la población. En general, los planes de seguros médicos no reconocen directamente los tratamientos para estos problemas, pero cubren veladamente algunos procedimientos terapéuticos para la fertilidad.

(Morán C *et al.* Tratamiento de los trastornos de la fertilidad antes de las técnicas de reproducción asistida. Ginec Obst Mex 2001; 69: 167).

■ **ABSTRACT**

The prevalence of infertility has increased in recent years, but the medical services to treat these problems are not avalilable for most of the affected couples. The prognosis for fertility is important in order to determine the therapeutic capacity of each service, and to select the couples that could be treated at a primary level, or to send them to more advanced levels of reproductive technology. In practice, the infertility is treated in primary medical levels and the assisted reproductive technology is available only to a limited sector of the poblation. In general, the managed-care plans do not compensate directly for infertility treatments, but they are indirectly paying some therapeutic procedures for fertility.

(Morán C *et al.* Infertility treatment before reproductive technology. Ginec Obst Mex 2001; 69: 167).

■ INTRODUCCIÓN

En esta revisión se abordan tres aspectos que inciden sobre el tratamiento de los trastornos de la fertilidad: 1) el aumento de la prevalencia de los problemas de fertilidad, 2) el pronóstico para la fertilidad, como mecanismo para seleccionar la atención médica y 3) cómo influye la economía en el acceso al tratamiento. La hipótesis que se pretende sostener en este trabajo es que el campo de los trastornos de la fertilidad es extenso y es necesario un abordaje del problema en distintos niveles de atención médica (Tabla I).

■ AUMENTO DE LA PREVALENCIA DE LOS TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

En Estados Unidos de América (en 1988), se estimó que 8.4% de las mujeres o parejas de 15 a 44 años, equivalente a 4.9 millones de mujeres, presentaban incapacidad para conseguir embarazo. De estas mujeres, 2.7 millones presentaban esterilidad secundaria y 2.2 millones esterilidad primaria. Sin embargo, sólo 1.3 millones consultaron algún servicio médico.[1] También se ha calculado que 10.7% de las parejas en edad reproductiva buscan atención por trastornos de la fertilidad.[2] Se piensa que desde esa fecha este

[1]Division of Reproductive Biology and Endocrinology, Departament of Obstetrics and Gynecology. The University of Alabama at Brirmingham, Birmingham, Alabama USA. [2] Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F, México. [3] Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México

Tabla I

Aspectos a considerar sobre el tratamiento de los trastornos de la fertilidad por niveles de atención

- Prevalencia en aumento
  - Incremento de la población susceptible
  - Más parejas consultan por este motivo
  - Mayor conocimiento médico
- Pronóstico para el embarazo
  - Existen factores que inciden sobre el pronóstico
  - La mayor parte no requieren solución especializada
  - Embarazos independientes al tratamiento
  - Factores causales tratables por niveles de atención
- El problema económico
  - Evaluación de costos, beneficio y efectividad
  - Recursos médicos disponibles
    - Seguridad social
    - Servicios privados

problema ha crecido por diferentes razones, entre otras porque las mujeres de este grupo de edad han aumentado en mayor proporción en la población, y por lo tanto, un mayor número de ellas busca atención médica. Además, la publicidad y difusión de las nuevas técnicas de reproducción han atraído la atención de más parejas con el problema.

Con respecto a estos datos de frecuencias, vale la pena resaltar que dos terceras partes de las personas afectadas no buscaron atención médica, lo cual tratándose de un país desarrollado es una proporción muy grande. Se puede pensar en diferentes motivos, entre los cuales está considerar la inaccesibilidad de los servicios y el costo de ellos.

En México no se conoce la prevalencia de los trastornos de la fertilidad, ni el número de parejas que buscan atención médica por esta causa, pero si se calculan las cifras de forma aproximada para su población, extrapolándolas a los datos previos asumiendo que una proporción igual de parejas tienen este problema, se encontrará que alrededor de 1.6 millones de mujeres presentan algún trastorno de la fertilidad y que 500 mil mujeres pudieran solicitar ayuda médica anualmente para solucionar su problema de fertilidad. Si a esto se agrega que los recursos de la atención médica son inferiores a los de un país desarrollado, el problema se maginifica.

Se puede decir que sólo desde el punto de vista de la prevalencia de los trastornos de la fertilidad, el problema de la atención médica está lejos de solucionarse y que los escasos recursos especializados en técnicas de reproducción asistida son ínfimos en comparación a la gran demanda de consulta por esta causa.

■ PRONÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

La pregunta más importante que surge para las parejas con un trastorno de la fertilidad es qué posibilidad tienen de lograr un embarazo. En general, no obstante la importancia que esta interrogante reviste, el médico se ha acostumbrado a resolverlo de forma poco fundamentada, cuando mucho basándose en estadísticas obtenidas de la literatura médica internacional. Sin embargo, son pocos los servicios que se han preocupado por responder seriamente a esta pregunta.

En un trabajo con una cohorte de 123 parejas que consultaron por un trastorno de la fertilidad,[3] analizadas por tablas de vida durante un periodo de 30 meses, en un servicio donde no se hacían técnicas de reproducción asistida, se estudió en qué forma podía influir la edad de la mujer, los eventos gestacionales previos, el tiempo de evolución del trastorno de la fertilidad y el número de factores causales de esterilidad. La causa acumulada de embarazo (TAE) global fue de 60% a 30 meses. Las mujeres de 32 años o menores, tuvieron una TAE de 65% y aquellas de más de 32 años una TAE de 31%; aunque las cifras indican cierta tendencia a mayor frecuencia de embarazos con menor edad, no hubo diferencia significativa, tal vez porque el corte se hizo a una edad joven, debido a que no había un suficiente número arriba de los 35 años. Las mujeres con esterilidad secundaria presentaron una TAE de 88% y quienes tenían esterilidad primaria mostraron una TAE de 45%, siendo marginal la diferencia estadística. Las parejas con tiempo de evolución de esterilidad de 36 meses o menos tuvieron una TAE de 75%, mientras que en las parejas con evolución mayor a 36 meses, la TAE fue significativamente menor, de 43%.

Por último, las parejas con un solo factor causal de esterilidad presentaron una TAE de 75% con diferencia significativa en comparación a las parejas con varios factores alternados, donde la TAE fue de 47%. Al mezclar todas las variables en un solo valor, aplicando un sistema de puntaje, se

Tabla II

Puntaje para determinar el pronóstico de embarazo en parejas con trastornos de la fertilidad

Criterios	Grados
Edad de la mujer	
≤ 32 años	0
> 32 años	1
Tipo de esterilidad	
Secundaria	0
Primaria	1
Tiempo de evolución del trastorno	
≤ 36 meses	1
> 36 meses	2
Factores alterados	
Único	1
Múltiple	2

Con base a este puntaje, las parejas con un total de dos puntos tendrían aproximadamente 67% de probabilidad de embarazo, con tres puntos 42%, con cuatro puntos 36%, con cinco puntos 17% y con seis puntos 0% (Morán *et al.* Arch Androl 1996; 36: 197).

encontró que las parejas con mayor número de puntos tenían menor posibilidad de embarazo (Tabla II). Un hallazgo adicional de este estudio fue que la mayor parte de los embarazos se lograron en los primeros 18 meses, siendo muy escasos los embarazos en el resto del seguimiento. El valor ovárico endocrino fue donde se logró mejores resultados, con TAE de 80% a los 18 meses.

En el estudio que se menciona, sólo 2% de las parejas consiguieron embarazo sin ayuda de tratamiento, pero hay informes donde hasta 35% de las parejas con trastornos de la fertilidad consiguen el embarazo sin tratamiento, durante un periodo de seguimiento de dos a siete años.[4] Estudios similares sobre el pronóstico para la fertilidad se han realizado en centros donde se dispone de técnicas de reproducción asistida, encontrando que algunas de estas variables como la edad y la presencia de uno o varios factores afectan el pronóstico para el embarazo en estos grupos de pacientes.[5]

Como conclusión de este estudio se puede decir que al hacer la evaluación inicial de la pareja con trastorno de la fertilidad, se puede tener una idea clara de qué se puede lograr en cada caso, lo cual permite seleccionar para tratamiento a las parejas con mejor pronóstico para la fertilidad y remitir a otros niveles de atención médica con mayores recursos (entre ellos los de reproducción asistida) a las parejas con menor pronóstico.

Todo servicio de fertilidad debería sistematizar sus resultados para determinar con sus propios recursos y en su población, cuáles son los probables logros de su intervención.

■ LA ECONOMÍA EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Un aspecto de mucha importancia actualmente es cómo afecta el aspecto económico el tratamiento de los trastornos de la fertilidad, debido a que por su alto costo es más accesible para las clases socioeconómicas más favorecidas, lo cual no resulta ético. También se considera relevante ahora el análisis inicial de costos de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, en cualquier sistema de atención. El otro aspecto que se discute hoy es si las aseguradoras de gastos médicos debieran cubrir los costos de un tratamiento que resulta oneroso para la mayor parte de las parejas.

Análisis de costos y efectividad

El análisis de costos involucra tanto costo y beneficio como costo y efectividad. La determinación del costo y beneficio analiza los costos de un procedimiento específico o de la aplicación de una tecnología a sus probables beneficios en términos monetarios. En contraste, la evaluación del costo y efectividad se refiere a los costos de un procedimiento y sus beneficios estimados en efectos relacionados con la salud, como vidas salvadas, disminución de la mortalidad, incapacidad evitada, etc. La tecnología médica aplicada a los trastornos de la fertilidad es costosa y desafortunadamente se aplica sin un serio análisis de costos.

Las causas demostradas más frecuentes de esterilidad son la anovulación, la alteración del factor masculino, la obstrucción o el daño de las salpinges y los problemas tuboperitoneales como la edometriosis y la enfermedad inflamatoria pélvica.[6] Otras causas discutidas de los trastornos de la fertilidad son la alteración del moco cervical, la fase lútea deficiente y la esterilidad inexplicable. Muchas veces coexisten varios factores causales de esterilidad. Aunque para el estudio de estos

problemas existe un número muy grande de procedimientos, en la actualidad se trata de elaborar esquemas de evaluación básica en sentido de costos y efectividad. Esta evaluación inicial justificada incluiría la historia y el examen físico de la pareja, los análisis del semen (dos o tres), la determinación de la ovulación, por curva de temperatura basal y medición de la progesterona en fase lútea media; la histerosalpingografía, cuando existen ciclos regulares y ovulatorios, cuando hay historia sugestiva de enfermedad pélvica y cuando no hay concepción en tres ciclos ovulatorios; y la laparoscopia cuando la histerosalpigografía es negativa o sospechosa o cuando no hay concepción en seis ciclos con inducción de la ovulación.[7]

Otra alternativa que se estudia actualmente es si las técnicas de reproducción asistida pueden utilizarse como primera línea de tratamiento, en lugar del manejo tradicional descartando factores causales de esterilidad. Hasta ahora es claro que el tratamiento general corrigiendo los factores alterados es más efectivo y tiene menor costo que las técnicas de reproducción asistida, como primer abordaje terapéutico.[8]

Planes de seguros médicos

Actualmente hay una tendencia creciente a lograr que las compañías aseguradoras cubran los costos del tratamiento para los trastornos de la fertilidad. Se menciona que estos trastornos tienen los criterios para ser considerados por estos sistemas de medicina prepagada. Los criterios que se han considerado son: 1) en estos trastornos se puede establecer fácilmente un punto inicial, cuando la pareja completa un año sin concebir, y un punto final, que puede ser a una edad definida de la mujer, como por ejemplo a los 42 o 45 años. 2) los tratamientos tienen resultados predecibles que permiten el desarrollo de tablas estadísticas, 3) es posible desarrollar tratamientos en un periodo limitado; 4) hay factores que afectan el resultado como la edad y la masa corporal de la mujer y 5) el costo de algunos procedimientos es elevado (Tabla III).[9]

Tabla III

Criterios que justifican considerar a los trastornos de la fertilidad dentro de planes de medicina asegurada

Definición de un punto inicial y final del trastorno
Los tratamientos tienen resultados probables
Es posible hacer tratamientos adicionales que afectan el resultado
El costo de algunos procedimientos es elevado

Modificado de Bates GW & Bates SR. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1200.

En algunas partes de Estados Unidos de América (como Maryland y Massachusetts) se ha legislado sobre la cobertura de los seguros para los trastornos de la fertilidad, pero en otros estados ha fallado la iniciativa. Por otra parte, algunas aseguradoras sólo reconocen parcialmente los tratamientos, por ejemplo, los que se refieren a inducción de la ovulación pero sólo muy pocos cubren técnicas de reproducción asistida. Sin embargo, se sabe que muchos de los procedimientos realizados con fines de fertilidad son cobrados en forma velada a los sistemas de medicina prepagada, considerando el diagnóstico de la enfermedad, pero sin mención del problema de esterilidad.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta es quien maneja los trastornos de la fertilidad. En una encuesta realizada en Estados Unidos de América, 71% de los ginecoobstetras trataban estos problemas. De ellos 82% manejaban problemas de anovulación y 23% usaban gonadotropinas. Además 50% hacían algún tipo de cirugía para esterilidad y sólo 25% de los casos eran referidos a otros servicios.[10] Estos datos revelan que la gran mayoría de los trastornos de la fertilidad se resuelven en los primeros niveles de atención médica y no en los servicios más especializados.

En México se dispone de los recursos de seguridad social, los cuales no cuentan con técnicas de reproducción asistida y sólo tienen una cobertura limitada a una parte de la población. Por otra parte, existen los servicios privados, los cuales van desde el simple consultorio del médico especialista hasta los servicios más complejos de reproducción asistida, únicamente disponibles para un minúsculo sector de la población. La cobertura de las compañías de seguros médicos a los trastornos de la fertilidad incrementaría la accesibilidad de los servicios más especializados a un sector mayor de la población.

■ CONCLUSIONES

1. La prevalencia de los trastornos de la fertilidad está en aumento y los servicios médicos para la atención de estos problemas no se encuentra al alcance de la mayor parte de las parejas que los necesitan.

2. El pronóstico de los trastornos de la fertilidad es importante como método para conocer la capacidad de resolución terapéutica de cada servicio y como mecanismo de selección de las parejas susceptibles de tratamiento en un nivel de atención, o en caso contrario, para considerar su remisión a niveles superiores de tecnología reproductiva.
3. En la práctica, estos trastornos se están tratando en los primeros niveles de atención médica y las técnicas de reproducción asistida sólo son accesibles para un pequeño sector de la población.
4. Las compañías de seguros médicos no reconocen directamente los tratamientos para estos problemas, pero cubren veladamente algunos procedimientos. Convendría que los sistemas de medicina prepagada consideraran a los tratamientos de los trastornos de la fertilidad y se legislara sobre estos aspectos. ■

■ Referencias

1. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States, 1965-1988. Advance data from vital and health statistics No.192. Hyattsville, Md PHS 1990; 91: 1250.
2. Wilcox LS, Mosher WD. Use of infertility services in the United States. Obstet Gynecol 1993; 82: 122-127.
3. Morán C, García HE, Carranza LS, Cortés A, Varón J, Merino G, Bermúdez JA. Prognosis for fertility analizing different variables in men and women. Arch Androl 1996; 36: 197-204.
4. Collins JA, Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. N Engl Med 1983; 309: 1201-1206.
5. Check JH, Lurie D, Callan C, Baker A, Benfer K. Comparison of the cumulative probability of pregnancy after in vitro fertilization-embryo transfer by infertility factor and age, Fertil Steril 1994; 61: 257-261.
6. Jones HW, Toner JP. The infertile couple. N Engl J Med 1993; 23: 1710-1715.
7. Knochenhauer ES, Azziz R, Evaluation of infertility: a cost effective approach. Ref Gynecol Obstet 1997; 5: 315-320.
8. Karande VC, Korn A, Morris R, Rao R, Balin M, Rinehart J, Dohn K, Gleicher N. Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilizatiom with that of a traditional treatent algorithm as first-line therapy for couples with infertility. Fertil Steril 1999; 71: 468-475.
9. Bates GW, Bates SR. The economics of infertility: developing an infertility managed-care plan. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1200-1207.
10. Wentz AC. News of the Society of Reproductive Endocrinologists. Fertility News 1992; 26: 4.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Laboratorio de gametos. Factores determinantes de éxito en fertilización *in vitro*

■ Dr. Alberto Kably Ambe[1], Dra. Esperanza Carballo Mondragon[1], Dr. Samuel Karchmer Krivitsky[1]

■ **RESUMEN**

El objetivo del presente trabajo fue evaluar los parámetros del laboratorio de gametos que pueden determinar la posibilidad de lograr el embarazo en la fertilización *in vitro*. Se efectuó un estudio prospectivo en 196 pacientes sometidas a fertilización *in vitro* convencional y con donación de óvulos. Después de la evaluación de los gametos femeninos, embriones y casos de embarazo se estableció que la captura de óvulos posmaduros fue más frecuente en pacientes que no lograron el embarazo. Se observó que una buena morfología embrionaria y principalmente la transferencia de embriones de cuatro células son factores habituales en fertilización *in vitro*. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en los parámetros embrionarios, número de blastómeras y calidad embrionario, de pacientes tanto embarazadas como no gestantes. Como conclusión, aparentemente la mala calidad ovular tiene efecto deletéreo sobre las posibilidades de lograr el embarazo. El número de blastómeras y la calidad embrionaria no fueron factores predictivos de la posibilidad tener éxito en fertilización *in vitro*.

Palabras clave: Fertilización *in vitro*, calidad ovular, morfología embrionario, blastómera.

(Kably *et al.* Laboratorio de gametos. Factores determinantes de éxito en fertilización *in vitro*. Ginec Obst Mex 2001; 69: 172).

■ **SUMMARY**

The objective was to evaluate the gamete laboratory parameters that can to determine the possibility of achieving pregnancy in in vitro fertilization (IVF). A prospective study was carried in 196 patients undergone to conventional and oocyte donation IVF. After the evaluation of oocytes, embryos and the pregnancies was established that postmature oocytes were more frecuently retrived from patients that did not get pregnant. A good embryo morphology and principally the transfer of 4-cell embryos are common events in IVF. However, there were not significant difference in embryo parameters, number of blastomeres and embryo quality, between pregnant and not pregnant patients. In conclusion, it appear that bad oocyte quality has a negative effect over the possibility of achieving pregnancy. The number of blastomeres and embryo quality were not predictive of the possibility to get pregnant.

Key words: *in vitro* fertilization, oocyte quality, embryo morphology, blastomere.

Gamete laboratory: Determining factors of success *in vitro* fertilization. Ginec Obst Mex 2001; 69: 172).

La posibilidad de implantación en pacientes de fertilización *in vitro* depende de múltiples variables tales como el tipo de esterilidad, la madurez de los óvulos y por supuesto de las características de los embriones disponibles para la transferencia.

Es una costumbre habitual estimar la calidad de los óvulos y embriones mediante parámetros que toman en cuenta la morfología y el crecimiento de los mismos. La evaluación de la morfología es el criterio convencional para decidir cuáles embriones van a ser transferidos hacia el útero. Habitualmente la valoración morfológica toma en cuenta la regularidad o similitud dimensional de las blastómeras y la presencia o ausencia de fragmentación extracelular. Por otra parte, la tasa de segmentación embrionaria complementa la calificación morfológica.

Desde el punto de vista del embriólogo la viabilidad se evalúa de forma momentánea, es de-

[1]Centro Especializado para la Atención de la Mujer. Unidad de Reproducción Asistida. Hospital Ángeles de las Lomas.

cir se determina la calidad del *conceptus* en forma estática. Generalmente los embriones son clasificados por métodos no invasivos, usando microscopios invertidos o estereoscópicos. Para el clínico, sin embargo, la viabilidad se refiere a la posibilidad del embrión para dar origen al embarazo.

Por lo anterior es necesario considerar la viabilidad del embrión como un concepto funcional. La regulación de la mitosis en el preembrión parece ser un fenómeno autónomo. Los embriones tienen la capacidad de crecer en medios de cultivo con concentraciones mínimas o carencia absoluta de factores de crecimiento. En modelos experimentales se ha observado que los preembriones pueden secretar factores de crecimiento con actividad autocrina que controlan la actividad mitótica.[1]

Los embriones obtenidos mediante fertilización *in vitro* tienen diferentes potenciales de implantación. Es una práctica clínica cotidiana transferir grupos de embriones de diferente calidad y número de células. Sin embargo, ha sido observado que cuando se transfieren cohortes de preembriones con idéntico número de blastómeras, se obtienen las tasas de embarazo más elevadas cuanto se introducen al útero preembriones con cuatro blastómeras. En otras experiencias se ha visto que la transferencia de embriones de dos a cuatro células se asocia con altas posibilidades de lograr el embarazo, y con la existencia de gestación múltiple.[2,3]

La calidad ovular por concatenación influye en la vitalidad embrionaria. Los modelos clínicos en los que se transfieren preembriones con igual número de blastómeras no son obviamente aplicables a situaciones clínicas. Basados en los conceptos anteriores, en este trabajo se evalúan las características que tienen los óvulos y preembriones de las pacientes que lograron el embarazo mediante fertilización *in vitro* ya que esta situación prácticamente refleja lo que se efectúa todos los días a nivel clínico. A diferencia de otros estudios, se incluye un grupo control de pacientes no embarazadas para darle mayor valor científico al análisis.

■ PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyen 196 parejas tratadas con fertilización *in vitro* convencional y mediante donación de óvulos. En todos los casos se estableció que la paciente incluida en el procedimiento convencional o la donadora de los óvulos tuvieran edad < 40 años.

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

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

El desarrollo folicular se evaluó con un ultrasonido transvaginal con transductor de 5.0 megahertz (Aloka SSD-1100®, Aloka CO., LTD. Tokyo, Japón) el día dos del ciclo menstrual y se tomó una muestra de estradiol sérico. Si existió supresión ovárica se inició el protocolo de hiperestimulación que consistió en la aplicación de FSH pura (Fertinorm HP®, Laboratorio Serono. México, D.F.) 300 UI/día durante tres días y menotropinas (Pergonal®, Laboratorio Serono. México, D.F.) 300 UI/día hasta el día 7 del ciclo. A partir del día 8 del ciclo se efectuaron exámenes ultrasonográficos diarios y el estradiol también se midió de manera cotidiana mediante inmunoanálisis (Laboratorio bioMérieux sa. Lyon, Francia). La variación intra e interensayo de las determinaciones de estradiol fue < 7.5% y < 9.5%, respectivamente. La dosis de menotropinas se ajustó entonces de acuerdo a los resultados del examen ultrasonográfico y los niveles de estradiol sérico. Las menotropinas se omitieron el día de la aplicación de la hCG.

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

gráfica y a los resultados del estradiol sérico de manera similar a como fue hecho con la dosis de menotropinas.

La meta del protocolo de hiperestimulación ovárica controlada fue obtener un crecimiento folicular promedio de 1-2 mm/día. Una vez que se observaron tres folículos dominantes con diámetro ≥ 1 6 mm; se administraron 10,000 Ul de hCG por vía intramuscular.

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

La hCG fue omitida y el ciclo cancelado si la paciente tuvo riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica severo más de 20 folículos con diámetro ≥ 10 mm y/o valores de estradiol fueron mayores de 3,500 pg/mL (factor de conversión a SI 3.671).

La captura ovular fue realizada bajo sedación con propofol a dosis aproximada de 100.0 mg/kg de peso corporal (Diprivan®, ICI-Farma, División de ICI de México, S.A. de C.V.). El procedimiento se efectuó por vía vaginal mediante guía ultrasonográfica 34 a 36 horas después de aplicar la hCG. A partir de la captura ovular se administró profilaxis antibiótica con monohidrato de cefalexina (Keflex, Laboratorio El Lilly y Cia de México, S.A de C.V. México, D.F.) 1g vía oral cada ocho horas durante tres días. La transferencia de los preembriones fue realizada a las 48 horas de haber practicado la captura de los óvulos.

Las pacientes tratadas con donación de óvulos recibieron supresión gonadotrópica si conservaban la función ovárica, en caso contrario el acetato de leuprolide fue omitido. Posteriormente se efectuó preparación del endometrio con valerianato de estradiol por vía oral. Se realizó suplemento de fase lútea con progesterona natural (Prolidón®, Laboratorio Carnot Productos Científicos. México, D.F.), 100 mg/12 horas por vía intramuscular. En caso de embarazo, el medicamento fue suspendido al completarse las 12 semanas.

Para los fines del trabajo, se tomó en cuenta únicamente la existencia de embarazos clínicos. Éstos fueron definidos como aquellos en los cuales la fracción beta de hCG en suero fue positiva (> 25 mUl/mL. Factor de conversión a SI 1.0) (1er Estándar Internacional de Referencia, 75/537. Laboratorio Ciba-Corning. México, D.F.), cuya variación intra e interensayo fue < 5.0% y < 8.5% respectivamente. Además, de la detección de actividad cardíaca fetal por medio de ultrasonografía transvaginal.

Metodología del laboratorio de gametos

Excepto cuando se emplearon muestras de donador previamente criopreservadas, casi todos los procedimientos de fertilización se realizaron con muestras colectadas por masturbación (un paciente parapléjico obtuvo la muestra mediante estimulación vibratoria) el día de la captura ovular. La muestra seminal fue preparada en la mayoría de los casos usando gradientes de percoll o albúmina.

Después de un periodo de incubación de seis horas fue efectuada la inseminación de los óvulos. En el laboratorio los gametos fueron colocados en medio de cultivo bajo aceite mineral. El medio de cultivo más usado fue el P-1. Las condiciones de incubación fueron controladas estrictamente: la temperatura se mantuvo ~37.0 °C, la presión parcial de $C0_2$ al 5% con un capnógrafo automático y la humedad relativa se moduló al 98%.

Los preembriones no fueron extraídos de la incubadora hasta la inspección en búsqueda de pronúcleos al día siguiente de la captura.

Clasificación embrionaria

Fue usado el sistema de propio del personal de laboratorio de gametos de la de la Unidad de Reproducción Asistida. Éste se basa en la evaluación de la morfología y la integridad de las blastómeras. A saber:

Grado I. Calidad embrionaria excelente. Preembriones con zona pelúcida íntegra, blastómeras simétricas, sin fragmentación ni vacuolas.

Grado II. Buena calidad embrionaria. Zona pelúcida íntegra, blastómeras simétricas, con menos de 10% de fragmentación, sin vacuolas.

Grado III. Calidad embrionaria regular. Zona pelúcida deformada, blastómeras asimétricas, obscuras y con vacuolas. Preembriones de con 10 a 50% de fragmentación.

Grado IV. Embriones de mala calidad. Zona pelúcida, blastómeras asimétricas, obscuras y con vacuolas. Más de 50% de fragmentación de blastómeras.

Transferencia de preembriones

En un ciclo menstrual previo a la fertilización *in vitro* se efectuó una prueba de transferencia con un catéter reesterilizado para estimar la situación del canal cervical, la dirección de la cavidad uterina y se practicó histerometría.

En prácticamente todos los casos la transferencia se realizó a las 48 horas de la captura ovular. La

cantidad de medio de cultivo empleado para la transferencia de los preembriones fue de 50 µL. En la transferencia real se depositaron los embriones a 5 mm del fondo uterino, el catéter permaneció durante 30 segundos en la cavidad uterina y posteriormente se retiró gentilmente.

Análisis estadístico

Fue creada una base de datos en un programa comercial para computadora personal D-Base Borland® versión 5.0 para Windows®. La evaluación de los datos se efectuó mediante un programa Excel 97®. Se utilizaron métodos de estadística descriptiva, correlación lineal simple de Pearson, X^2 y prueba de F para comparación de varianzas. Un valor de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

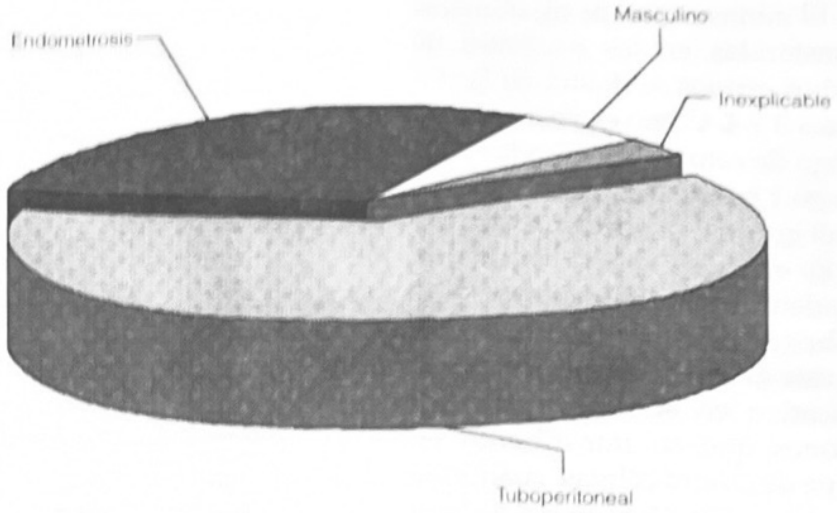
■ RESULTADOS

Para los fines del análisis estadístico las pacientes se dividieron en dos grupos: Grupo 1, pacientes que lograron el embarazo (n=45) y grupo 2, aquellas que no consiguieron embarazarse (n=151). La tasa de embarazo para el total de las pacientes fue de 22.4%.

La edad promedio del grupo total de pacientes embarazadas fue de 34.5 ± 4.3 años. No hubo diferencia significativa en la edad de las pacientes de los dos grupos estudiados. Las pacientes embarazadas con fertilización *in vitro* convencional tuvieron edad de 33.5 ± 3.2 años. Por otra parte, la edad de las mujeres embarazadas con donación de óvulos fue de 38.7 ± 5.4 años.

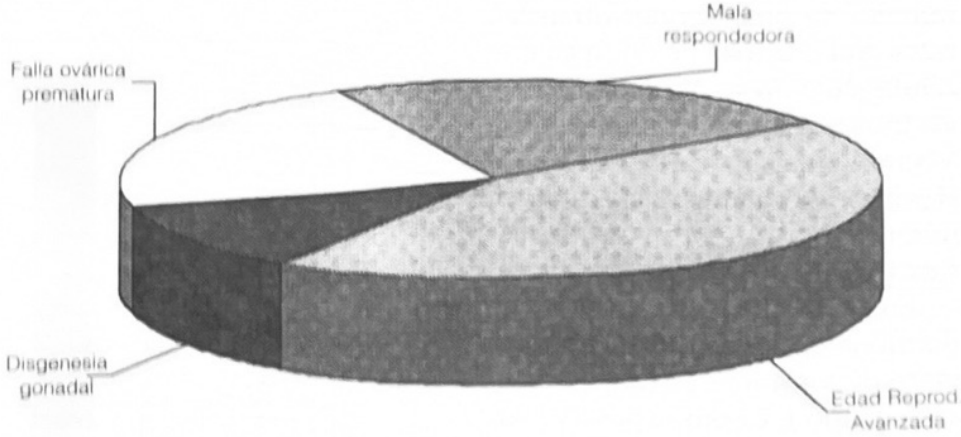
Las causas de la esterilidad en el grupo tratado mediante fertilización *in vitro* convencional pueden observarse en la Figura 1. En

Figura 1



Causas primordiales de la esterilidad. FIVTE convencional.

Figura 2



Causas primordiales de la esterilidad. Donación de óvulos.

la Figura 2 se observan las causas de la esterilidad en las pacientes embarazadas manejadas mediante donación de óvulos.

En el grupo total de pacientes la madurez del gameto femenino se relacionó positivamente con el número de óvulos fertilizados ($R=0.65$, $R^2=0.42$). En las pacientes tratadas con el procedimiento convencional la cantidad de óvulos posmaduros fue significativamente mayor en los casos que no lograron el embarazo ($P=0.01$).

El número de embriones transferidos en los grupos 1 y 2 fue de 5.0 ± 1.5 y 4.0 ± 1.8, respectivamente. Aunque se transfirieron más embriones a las pacientes que lograron el embarazo, no hubo di-

ferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

El número total de blastómeras transferidas en las pacientes de ambos grupos se ilustra en las Figuras 3 y 4. Como es observado el rango de células transferidas en el grupo 1 fue de 2 a 7, mientras que en el grupo 2 fue de 2 a 8 células.

En el grupo 1 es notoria la preponderancia en la trasferencia de embriones de cuatro blastómeras. En este grupo hubo diferencia significativa en el número de embriones que se transfirieron en etapa de cuatro células, cuando se comparó con el número de embriones que se transfirieron en etapa de cinco, seis y siete células.

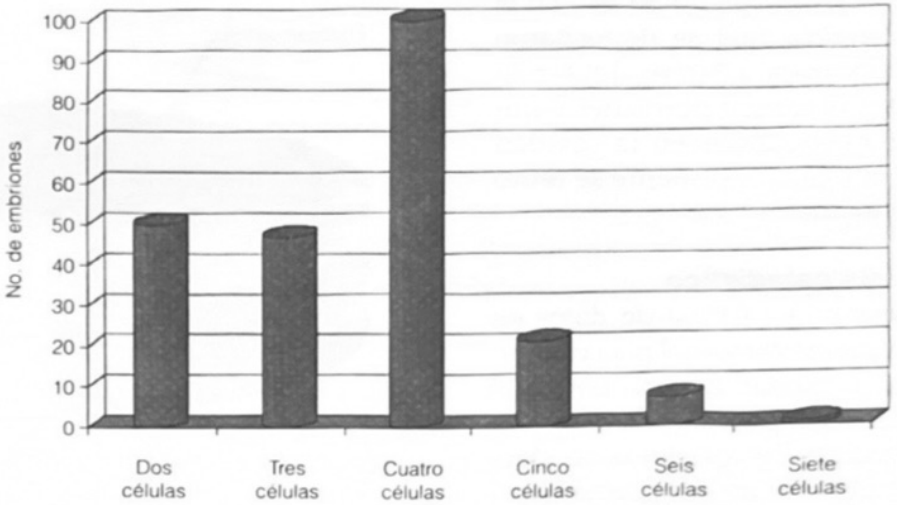
En el grupo 2 predominó la transferencia de preembriones en etapa de dos a cuatro blastómeras. Hubo diferencia significativa en número de preembriones transferidos en las etapas de dos a cuatro células cuando se compararon con los transferidos en etapas de cinco a ocho células. No hubo diferencia significativa cuando se comparó el número de preembriones transferidos en ambos grupos estudiados.

En la Figura 5 se observa la distribución porcentual del número de blastómeras transferidas en el grupo 1. Como se observa en el 45% de las pacientes que se embarazaron se transfirieron preembriones de cuatro células.

Por otra parte, en la Figura 6 se puede ver la distribución porcentual del número de células de los embriones transferidos en las pacientes que no lograron el embarazo.

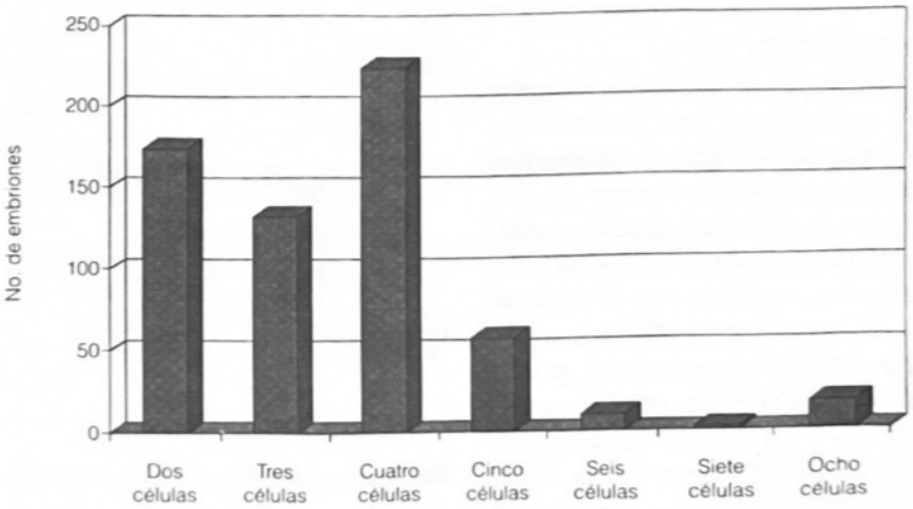
No hubo diferencia significativa en la calidad de los embriones transferidos en cada uno de los grupos estudiados (Figs. 7-10). En el grupo 1 no hubo transferencias de preembriones con calidad IV.

Figura 3



Número de células de los embriones en las pacientes que lograron el embarazo.

Figura 4



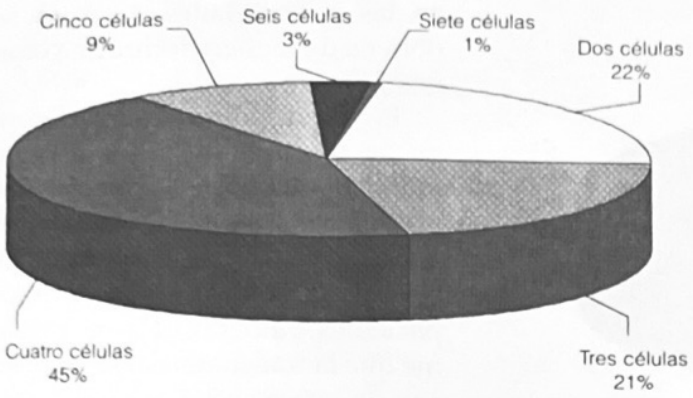
Número de células de los embriones en las pacientes que no lograron el embarazo.

■ DISCUSIÓN

Actualmente existen métodos bioquímicos, moleculares y genéticos para determinar la calidad de los óvulos, sin embargo, la evaluación morfológica continúa siendo la que se utiliza desde el punto de vista clínico.[4,5]

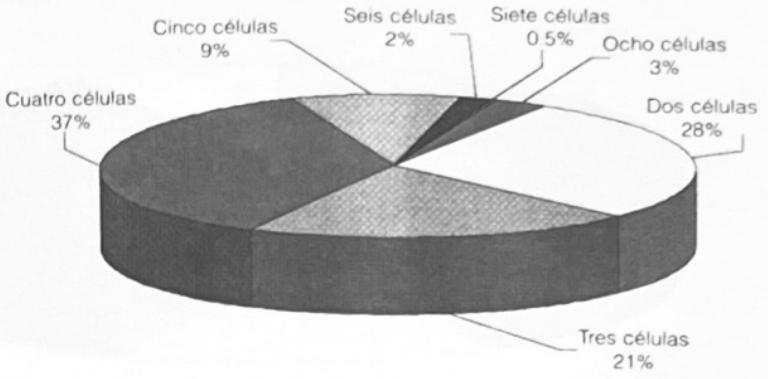
Ha sido mencionado que las características de los óvulos pueden determinar de manera decisiva la calidad de los embriones. En estudios de inyección intracitoplasmática de espermatozoides se ha observado que la morfología del gameto femenino predice el re-

Figura 5



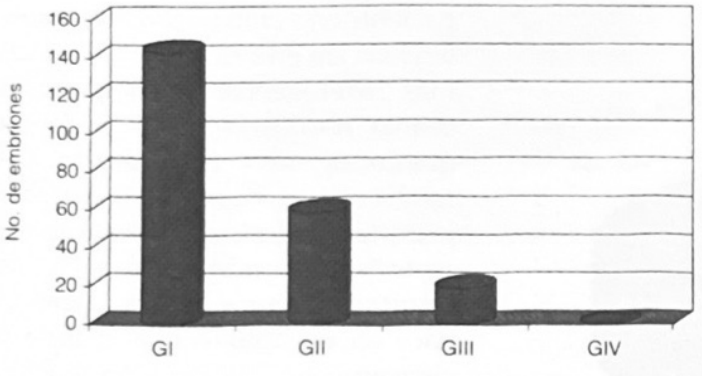
Distribución porcentual del número de células en las pacientes que lograron el embarazo.

Figura 6



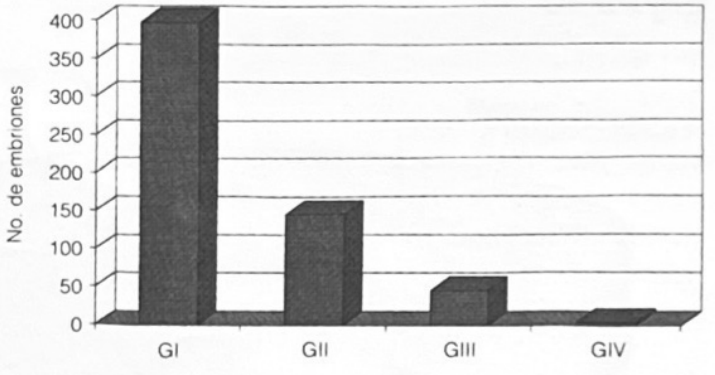
Distribución porcentual del número de células en las pacientes que no lograron el embarazo.

Figura 7



Calidad de los embriones transferidos en las pacientes que lograron el embarazo.

Figura 8



Calidad de los embriones transferidos en las pacientes que no lograron el embarazo.

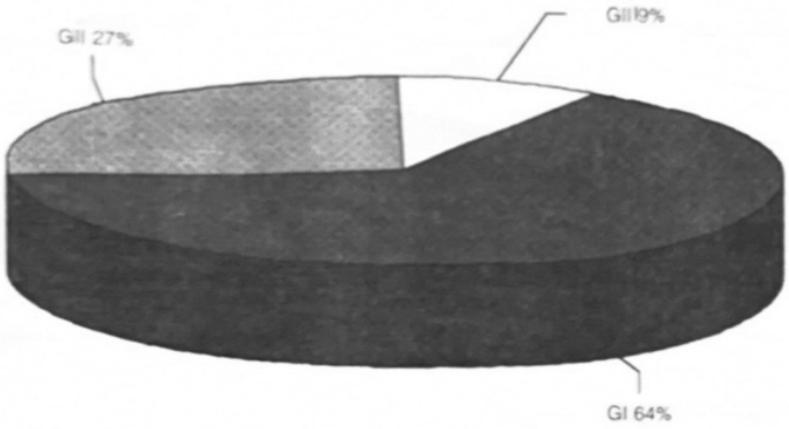
sultado del procedimiento. Cuando se inyectan óvulos normales o con diversas alteraciones en el citoplasma, los embriones son morfológicamente normales en ambas circunstancias, pero las tasas de implantación son mayores en los casos que presentaban óvulos de morfología normal. En este informe se ha visto un fenómeno similar, es decir la existencia de óvulos posmaduros no parece tener influencia en la segmentación y morfología embrionarias pero reduce de manera francamente significativa la posibilidad de lograr el embarazo.[6]

Es lógico y bien sabido que la posibilidad de que las pacientes tengan éxito con procedimientos de fertilización *in vitro* está relacionada con la transferencia de preembriones de buena calidad. Además, al incrementar el número de embriones transferidos se aumentan las posibilidades pero también se eleva el riesgo de embarazo múltiple.

En estudios en los que se evalúa el modelo de donación de óvulos se ha observado que el incremento en el número de embriones transferidos aumenta significativamente la posibilidad de lograr el embarazo.[7]

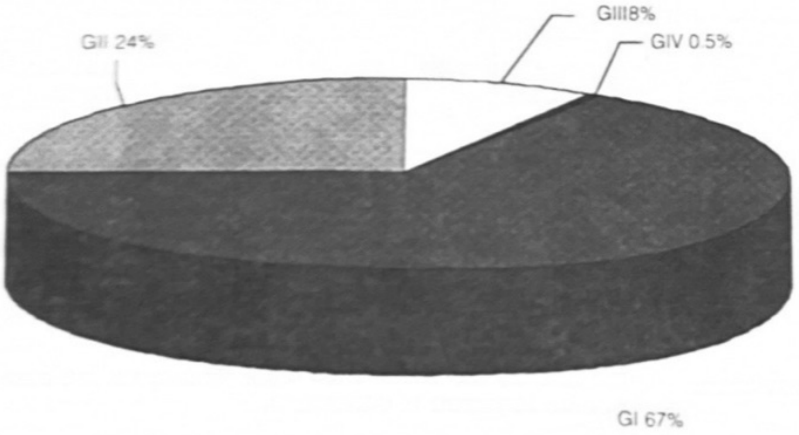
En este trabajo se encontró un fenómeno similar entre los dos grupos

Figura 9



Distribución porcentual de la calidad de los embriones transferidos en las pacientes que lograron el embarazo.

Figura 10



Distribución porcentual de la calidad de los embriones transferidos en las pacientes que no lograron el embarazo.

estudiados, no obstante, el fenómeno no alcanzó a ser significativo. Es probable que esta situación sea determinada por un evento de muestreo meramente estadístico o porque la diferencia en el número de embriones transferidos influya, aunque de manera sutil en los resultados reproductivos.

En estudios previos se ha visto que la transferencia de preembriones en etapa de cuatro células se asocia con altas posibilidades de lograr el embarazo. En las condiciones de la actividad clínica cotidiana es muy poco factible transferir siempre preembriones con el mismo número de blastómeras. Por lo anterior, la valoración del efecto del número de blastómeras en las posibilidades de éxito se obtiene de manera indirecta como en el presente estudio.[2]

En el trabajo mencionado donde se transfieren embriones con idéntico número de blastómeras uno de los puntos a considerar es la ausencia de grupo control. Como sólo se analizan los casos de las pacientes embarazadas se presume que la transferencia de embriones de cuatro células es el factor determinante de éxito en el grupo que presenta tales resultados.

En el presente trabajo se observó que en las pacientes que logran el embarazo es notorio también el predominio de transferencias de preembriones de cuatro blastómeras. A pesar de que en el grupo de pacientes no embarazadas la transferencia de embriones tendió a ser más heterogénea, la composición celular no difirió de las pacientes que consiguieron embarazarse. Como ha sido mencionado, este trabajo evalúa el efecto que tienen las características embrionarias en los resultados reproductivos, pero lo hace en un ámbito más realista y clínicamente cotidiano. La adición de un grupo control produce conclusiones que no concuerdan del todo con resultados previos.

La utilidad clínica del presente estudio es haber determinado que es sumamente importante obtener óvulos preferentemente maduros y que los embriones morfológicamente normales cuando derivan de óvulos de mala calidad tienen menos posibilidades de producir buenos resultados.

Otro punto importante es haber establecido de manera indirecta que los preembriones que cuentan con cuatro células dan sólo aparentemente mayores po-

sibilidades de que las pacientes logren el embarazo. Siempre hay que tener en cuenta que los resultados, principalmente los de un laboratorio de gametos no pueden extrapolarse a otros, pero sirven como guía para establecer conductas clínicas. Quizás sea conveniente buscar en lo posible que cuando se efectúen transferencias a los dos días poscaptura, la posibilidad de introducir al útero preembriones de buena calidad y con estadios de segmentación cercanos a las cuatro blastómeras.

En el centro que presenta este informe se observó que la posibilidad de lograr el embarazo se asoció con la transferencia de un número mayor de preembriones. Cuando las pacientes obtuvieron el embarazo, la cohorte de preembriones estuvo predominantemente formada por aquellos que contaban con cuatro células. En pacientes que no se embarazaron los embriones tuvieron composición celular heterogénea, predominando la transferencia de aquellos que contaban con pocas blastómeras. La calidad embrionaria es importante como control de calidad del laboratorio de gametos. Sin embargo, en este trabajo fue notoriamente similar en los dos grupos estudiados.

Como corolario, puede establecerse que hay aún múltiples factores tanto ovulares como embrionarios que tienen diversos efectos sutiles en pacientes tratadas con fertilización *in vitro*. La posibilidad de controlarlos incrementará probablemente los resultados reproductivos. ■

■ Referencias

1. O'Neill C, Evidence for the requirement of autocrine growth factors for development of mouse preimplantation embryos *in vitro*. Biol Reprod 1997; 59: 229-237.
2. Ziebe S, Petersen K, Lindenberg S, Andersen G, Gabrielsen A and Andersen AN. Embryo morphology or cleavage stage: how to select the best embryos for transfer after *in-vitro* fertilization. Hum Reprod 1997; 12: 1545-1549.
3. Minaretzis D, Harris D, Alper MM, Mortola JF, Berger MJ, Power D. Multivariate analysis of factors predictive of successful live births in *in vitro* fertilization (IVF) suggests strategies to improve IVF outcome. J Assist Reprod Genet 1998; 15: 365-371.
4. Capmany G, Bolton VN. Polypeptide profiles of human oocytes and preimplantation embryos. Hum Reprod 1993 8: 1901-1905.
5. Balakier H, Squiere J, Casper RF. Characterization of abnormal one pronuclear human oocytes by morphology, cytogenetics and *in-situ* hibridization. Hum Reprod 1993; 8: 402-408.
6. Serhal PF, Ranieri DM, Kinis A, Marchant S, Davies M, Khadum IM. Oocyte morphology predicts outcome of intracytoplasmatic sperm injection. Hum Reprod 1997; 12: 1267-1270.
7. Levran D, Goldstein I, Dor J, Mashiach S, Bider D. Parameters that infleunce the results of *in vitro* fertilization/embryo transfer: a study of an donation model. Gynecol Endocrinol 1996; 10: 401-406.

"Ginecología y Obstetricia de México"
Se honrará siempre cuando publique trabajos
de la especialidad leídos en otras sociedades.
En este primer número se presenta este:
"SIMPOSIUM DE ENDOMETRIOSIS" leído durante la última
"VI ASAMBLEA NACIONAL DE CIRUJANOS" verificada
en el HOSPITAL JUAREZ el mes de Noviembre de 1944.

Hace 55 años

Endometriosis

DEFINICION. -SINONIMIA- HISTORIA
LOCALIZACIONES. FRECUENCIA Y NOSOLOGIA

■ DR. JOAQUIN CORREA

Artículo publicado en el número 1, enero-marzo de 1946, páginas 35 a 39.
El texto está reproducido de acuerdo a la versión original

■ PREAMBULO.-

La endometriosis, después de más de veinte años de constantes y cuidadosas investigaciones, muy a pesar del poco interés despertado entre los médicos y cirujanos para este padecimiento femenino, por razones varias fue por mucho tiempo solamente considerado en el campo de la especulación científica, para adquirir en nuestros días, mayor y verdadero interés entre ginecólogos y cirujanos, quienes tratan de poner en claro la desafiante multiplicidad de manifestaciones clínicas y patológicas, así como lo relativo a métodos propios de diagnóstico y mejores medios terapéuticos.

Su patogenia, gracias a inúmeras comunicaciones y trabajos ha recibido soluciones múltiples, pero los hechos observados han sido interpretados de muy diferentes maneras, para que sea posible aun, afiliarse en favor de alguna de ellas.

En fin, existen puntos en tiligio y las divergencias se acentúan cuando aun no se, tienen conocimientos experimentales más amplios del padecimiento y sólo se, lucubra con las observaciones clínicas ya mejor orientadas.

■ DEFINICION.-

El término endometriosis, se emplea por acuerdo general, para designar a las formaciones patológicas (displasia, metaplasia neoplasia), constituidas por el desarrollo aberrante de tejido endometrial fuera de su sitio normal, la cavidad uterina, y regidas directa y fisiológicamente por la acción hormonal ovárica.

Expresado de otra manera, se puede decir, que es una neoformación benigna, la generalidad de las veces, constituida por islotes de epitelio cilíndrico rodeados de un estroma citógeno, idénticos a los elementos de la mucosa uterina y que a las veces se le agregan algunas capas de fibras musculares, constituyéndose así, un verdadero *útero en miniatura*.

No se trata solamente de una semejanza morfológica, sino de una identidad comprobada por las reacciones fisiológicas, provocadas por los mismos estímulos de la mucosa uterina. Es así como estas formaciones aberrantes endometriales sufren las mismas variaciones estructurales que la mucosa uterina misma, quedando sometidos al ciclo menstrual, efectuándose periódicamente «raptus

Ginecólogo del Hospital General. México, D.F.

hemorrágicos» en el seno del tumor. Igualmente durante el embarazo, están sometidos a las transformaciones gravídicas, sufriendo la transformación decidual.

Todas estas variaciones fisiológicas, permiten la identificación de la lesión tumural y explican, por otra parte, su sintomatología, como se verá después.

Wharton, extiende su definición expresando que: Endometriosis es una lesión que contiene mucosa ectópica uterina o de la trompa con localizaciones múltiples.

Delfino Gallo (de Guadalajara, Mex.) en una comunicación a la Academia Mexicana de Cirujía, la define así: La endometriosis es la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad endo-uterina. Esta displasia, esta colocación fuera de su lugar es lo realmente patológico que individualiza y define a la endometriosis ya que no las características histológicas y funcionales del tejido.

Pienso que la displasia o metaplasia, la identidad histológica con el tejido endometrial endouterino y su respuesta idéntica a los estímulos hormonales ováricos, son en conjunto los puntos que deben caracterizar patológicamente a este proceso, cada día más identificado pero poco conocido por los ginecólogos mexicanos, esperando que gracias a los estudios mundiales sobre la cuestión y los que en esta VI Asamblea Nacional de Cirujanos, se puedan obtener, sirvan de punto de partida de trabajos experimentales más serios, agregados a los estudios clínicos mejor catalogados.

Así mismo es de desearse que en lo futuro podamos contar con estadísticas mexicanas de este estado patológico, insistiendo en su identificación con el control histológico, que indiscutiblemente es por ahora el único medio de comprobar su existencia.

■ SINONIMIA.-

La designación de este proceso ha sufrido una serie de transformaciones merced a una continuada revisión y estudio desde sus primeras descripciones y sus distintos sitios de implantación y según el diferente criterio de autores e investigadores a través del tiempo, en las cuales ha tomado lugar preferente la localización.

Si ésta se efectúa sobre el ovario, se le denominaba «Quiste endometrial del ovario», «Quiste areolar alquitranoso del ovario», «Quiste de Chocolate», «Tumor Wolfiano» «Enclavoma», etc.; Si es en útero. «Adenomiosis» «Adenomi-hiperplásia» «Mulleriosis» «Adenomioma del útero» para distinguirlo del «Adenomioma del ovario del mismo origen (Cullen). Si la localización es en las trompas de Falopio, se le designaba «Salpingitis ístmica nodosa» «Adenosis de la trompa» etc., para finalmente llegar al término actual de «*Endometriosis*, que da idea más clara del proceso prestándose a menos confusiones.

■ HISTORIA.-

Desde hace muchos años, el estudio de la endometriosis ha venido apasionando clínicos, cirujanos e investigadores por igual. Esta afección fue descrita desde 1686 por Saviaus, con el nombre de «pólipo hueco» y «pólipo fungoso» y otros autores que ignoraron su verdadera naturaleza.

Mauriceau en 1703; Boudon y Leweten en 1757, Robert Lee y Audran 1846, estudiaron la afección sin precisar sus orígenes, aunque ya desde entonces le atribulan alguna relación con las glándulas uterinas.

En 1860, Rokitanski reportó algunos casos, y Chiari en 1887, estudió las formaciones endometriales en las trompas.

Invanoff, pero sobre todo Recklinghausen, en 1896, le consagraron trabajos fundamentales, poniendo en voga la hipótesis de la formación endometrial a partir del Mesonefros, y también haber dado el nombre de «Adenomioma», al padecimiento en estudio, con localización uterina.

Kosmon en 1897, demostró que los pretendidos tubos renales encontrados por Recklinghausen no eran sino glándulas muy tortuosas. En esa misma fecha Reis, lanzó la teoría conocida con el nombre de «teoría celómica alemana».

De esta manera llegamos al presente: siglo, cuando Cullen en 1908, hace su magnífica memoria sobre endometriosis que le valió ser considerado como autoridad en la materia, memoria en la que dejó bien sentado el origen del padecimiento arrancando de la mucosa endometrial adulta. Describió, igualmente, sus localizaciones con precisión, pero desgraciadamente permaneció adicto a la teoría Wolfiana, muy en voga por entonces, y los nombres puramente descriptivos de "adenomiositis» «adenomio-hiperplacia» etc., fueron a veces sustituidos por los términos de «enclavoma» o tumor "Wolfiano".

Posteriormente Kossmann y despus Letulle proponen la teoría Mulleriana y el nombre de «Mullerioma ectópico» (Bailly).

Indudablemente que es Sampson, quien en 1921 gracias, a sus magistrales trabajos y observaciones, empezó a llamar verdaderamente la atención de los ginecólo-

gos y cirujanos de todo el mundo sobre, este importante padecimiento femenino, indicando su frecuente incidencia y sus múltiples localizaciones, Sampson con su novedosa teoría patogénica y nuevos conceptos etiológicos, atribuye al endometrio normal transportado a distancia, el origen de estos tumores.

De Sampson y Jong Snow nacieron los términos «heterotipia endometrial», «endometrioma» y endometriosis». Este último término atribuido a Blair Bell, término que por otra parte, además de haber tomado ya carta de aceptación general, parece a veces, haber nacido espontánea y simultáneamente de la pluma de varios autores, todos llenos de entusiasmo por la teoría nueva de Sampson.

Posteriormente en 1924, Halban enriquece el acervo de conocimiento sobre endometriosis, con su teoría linfática de propagación y con la palabra «histero-adenomiosis metastásica».

Muy a pesar del señalado adelanto en el conocimiento de las lesiones que estudiamos, Lauche en 1923 y Grauss en 1925 lanzan el término de «proliferación adenomatosa de la serosa peritoneal» afirmándose aun en la teoría celómica de Reis. Igualmente Jayle, renunciando a una denominación patogénica propone un término descriptivo y le designa «solenoma», poco usado por lo demás.

En México, por causas que desconozco, poco interés había despertado la investigación de este proceso, sin embargo puede pensarse que su incidencia es abundante, sólo que no se le identificaba. El recuerdo retrospectivo de muchos tumores uterinos, ováricos algunos implantes ovulares en las trompas y muchos procesos pélvicos adhesivos no infecciosos, han sido tal vez lesiones de endometriosis que no ve comprobaron histológicamente, por la falta de costumbre de ordenar el estudio sistematizado de las piezas operatorias extirpadas

La anterior aseveración se comprueba con algunas observaciones clínicas de los Dres. Gallo, Mendiola, Amor, Carrillo, Azcárate, Correa C., y otros cuyos exámenes histológicos se deben a I. Costero y C. Villaseñor.

■ LOCALIZACIONES.

La heterotípia de mucosa uterina que constituye la endometriosis, se localiza en los lugares más diversos.

Este capítulo de las localizaciones adquiere cada día mayor interés clínico, máxime que la generalidad de los casos presenta localizaciones varias a la vez.

Por otra parte la localización de esta clase de tumores ha sido de principal importancia sobre todo para la elaboración y estudio de las distintas teorías patogénicas y de propagación.

La enumeración siguiente de las múltiples localizaciones de la endometriosis, se hace en orden de importancia de la localización y del conocimiento que se ha tenido a través del tiempo de ellas.

1.- En el espesor mismo del músculo uterino, lesión la más antiguamente conocida.
2.- Al nivel del ángulo uterino o en la porción ístmica de las trompas de Falopio (Salpingitis nodosa endometrial» tipo conocido desde tiempo atrás pero cuya indentificación es reciente debida a Caraven y Merle).
3.- En el espesor de las paredes tubarias en sus distintos segmentos, cuyas características histológicas y clínicas, hacen esta localización una de las más importantes.
4.- Al nivel de los ligamentos úterosacros.
5.- Al nivel del tejido celular del tabique recto vaginal (en forma nodular o difusa).
6.- En el ovario.
7.- Al nivel del fondo de saco de Douglas, vagina, cervix, vulva y periné.
8.- En el ligamento redondo, en la región inguinal (Lecene).
9.- En la vejiga urinaria.
10.- En la región umbical.
11.- En la serosa intestinal y mesenterio más frecuentemente en el colon sigmoides.
12.- En la cicatriz post-operatoria por laparotomia.
13.- En el apéndice.
14.- En el peritoneo pélvico y otros sitios peritoneales.
15.- En órganos extra-pélvicos, ganglios inguinales, mesentéricos, pulmón, etc. (Jayle, Cohn, Cullen, Sampson, Grigorouff, etc.)

■ FRECUENCIA.

Desde que se ha venido insistiendo más y más sobre la existencia de la endometriosis, y a medida que se relata mayor número de casos clínicos, se ha podido averiguar que su incidencia es muy frecuente.

Sería muy extenso entrar en un análisis detallado de las múltiples estadísticas catalogadas hasta ahora, por lo cual sólo me concretaré a manera de ilustración, a mencionar las más elocuentes.

Sander refiere 120 casos encontrados en 700 laparotomias por padecimientos ginecológicos, durante los últimos seis años es decir, una incidencia del 17%, en los cuales el diagnóstico pre operatorio fue sólo en 29 casos.

En el Methodist Hospital (Chicago) durante los años de 1938, 1939 y 5 meses de 1940, el número de casos de endometriosis, observados, fue de 38 en 1170 operaciones pélvicas.

En el Baptis Memorial Hospital (Chicago), en 1939, la endometriosis fue reconocida en 27 casos en 576 operaciones de la cavidad abdominal.

En el John Gastón Hospital (Chicago), dedicado exclusivamente a pacientes indigentes, el número de casos durante los años 1939 y 1940, fué de 12 en 929 laparotomías.

Meig da un reporte con una incidencia de 32.2% de casos en operaciones ginecológicas de su clientela privada.

Comparada esta estadística con la de Sander que sólo arroja un 17% se ve que hay una diferencia muy marcada, que indudablemente debe atribuirse a mayor observación y análisis de las piezas operatorias.

E.L. Jenkinson y W. H. Brown (Chicago), nos indican la frecuencia de implantes endometriales en el recto-sigmoides, en la proporción de 40% en 117 casos de clientela y la de 15 a 40 por ciento de los casos analizados de la literatura médica. Consigna además la edad y la ocupación de las pacientes tienen gran importancia para su localización.

Masson da una estadística muy ilustrativa de 576 casos con las siguientes localizaciones: en el útero — 482 casos, en el ovario — 77 casos, en el peritoneo pélvico — 24 casos, en las trompas de Falopio- 22 casos, en el septum recto-vaginal — 20 casos, en los ligamentos uterinos (anchos, redondos y uterosacros) — 19 casos, en el recto-sigmoides — 14 casos, en la pared vaginal— 10 casos, en la pared abdominal después de laparotomías —10 casos, en el ombligo 6 casos en el ilio— 2 casos y en el apéndice 1 caso, además de otras localizaciones tales como el labio mayor, los ganglios pélvicos e inguinales y otros sitios poco frecuentes.

Revisando las historias de 576 pacientes operadas por endometriosis en la Clínica Mayo, de Rochester, Masson y posteriormente R. G. Wyrens y L. M. Randal, encontraron 31 casos de endometriosis en la cicatriz post-operatoria por laparotomía, con diagnóstico comprobado por el examen histológico.

El antecedente en la mayoría de estos casos, era de operaciones ejecutadas sobre el útero o las trompas. En 15 de los 31 casos el procedimiento operatorio fue alguna forma de suspensión del útero; en otros, sección para cesárea (4 casos), salpingectomía (4 casos), Histerectomía (2 casos), por drenaje de absceso apendicular (1 caso), por herniorrafia inginal (1 caso) y un caso en operación pélvica de naturaleza no determinada.

El tiempo transcurrido entre la operación antecedente y la primera manifestación de la endometriosis, en 28 casos fué de 4.2 años. Sólo en un caso fue 20 años después de la operación (caso del drenaje por absceso apendicular).

En relación con la incidencia de endometriosis en el ovario G. Cotte y J. Mathieu, nos indican que esta localización es de las más interesantes, pero de las menos conocidas clínica y anatomo-patológicamente por lo cual creen que su estudio debe ampliarse. En Francia esta localización es muy frecuente según lo indican las estadísticas hasta hoy consignadas. Para Dougal es de 70% de los casos. Para Seitz sería de 66.2% y Cotte y Mathieu, en seis años de observaciones en su clientela privada, consignan 23 casos, o sea el 30% aproximadamente.

Desgraciadamente en México, contamos con muy pocos casos observados a la fecha y por tanto nuestra estadística es exigua dado que los casos publicados o conocidos son en número reducido. Es de suponerse que existen otras muchas observaciones de otros cirujanos, pero aun no han sido dadas a conocer.

Los casos conocidos o publicados son los siguientes: Delfino Gallo (Guadalajara, Méx.) 5 casos con las localizaciones siguientes: Trompas y ovarios — 2 casos; en el espesor de la pared uterina — 3 casos; en este último grupo participaban también pared del intestino delgado y trompas.

E. Villaseñor Vidrio (Guadalajara, Méx.) — 2 casos con las siguientes localizaciones: — útero y trompas e intestino delgado — 1 caso; cara posterior de la vejiga urinaria — 1 caso. Las comprobaciones histológicas de los anteriores casos fueron practicadas por el Dr. Roberto Mendiola. Rosendo Amor — 3 casos Luis Carrillo Azcárate — 1 caso. Joaquín Correa C. — 1 caso con localización en el espesor de la pared uterina y en el ovario (Quiste de Chocolate). Los casos anteriores fueron confirmados histológicamente por los Drs. C. Villaseñor e Isaac Costero, quien relata un caso en necropsia. Justo es mencionar la tesis del Dr. Mario Camarena de Guadalajara, la que constituye una monografía importante sobre el tema.

De las estadísticas en general, podemos tomar como puntos interesantes que la frecuencia de la endometriosis está en razón directa de su búsqueda, que es conve-

niente indicar juiciosamente que siempre que se sospeche o encuentre lesión de endometriosis, conviene hacer una exploración de las otras regiones donde se sabe es posible encontrar lesiones similares.

■ NOSOLOGIA.

En el dominio de la patología general, la endometriosis es una «revolución» según Michon y Comte. Tumor benigno puesto que respeta las basales, como se verá en la histología, que no da metástasis y no recidiva siempre después de las operaciones encaminadas a su extirpación. Tumor maligno si se le considera su tendencia invasora y su gravedad local.

Finalmente, es indudable que muchos de los conceptos que en las anteriores líneas se consignan son poco explícitos o permanecen oscuros, pero espero que muchos sean aclarados en los siguientes capítulos de anatomopatología, etiología y sintomatología que en esta Asamblea se tratarán así como por las observaciones más detalladas de los clínicos, cirujanos, ginecólogos, histológicos e investigadores mexicanos en lo futuro.■