



**ÓRGANO DE DIFUSIÓN  
CIENTÍFICA DE LA ESCUELA  
DE MEDICINA  
“DR. JOSÉ SIERRA FLORES”  
DE LA UNIVERSIDAD DEL  
NORESTE**

**Rector**

C.P. Fernando R. Chung Hernández

**Decano**

**Fundador y Editor Emérito**  
Dr. José Sierra Flores

**Director de la Escuela de  
Medicina y del área de Ciencias  
de la Salud**

Dr. Jesús Ramírez Martínez

**Decano de la Escuela de  
Medicina**

Dr. Jaime Olvera Zozaya

**Editor**

Dr. Mario Zambrano González

**Coordinador de Postgrado  
Escuela de Medicina**

Dr. Víctor Manuel Escobar Meza

**Consejo Editorial**

Dr. Rubén Sobrevilla Cruz

Dr. José G. Sierra Díaz

Dr. Antonio Escobedo Salinas

Dr. José Martínez Romero

**Corrección de Estilo en Inglés**

Dra. Alma Alicia Peña Maldonado

**Arte, Diseño y Composición  
Tipográfica**

Lic. Ramiro Martínez Rostro

Lic. Fabiola Moreno López

**Impresión**

Printink Conceptos Gráficos

**REVISTA DE LA ESCUELA DE MEDICINA  
“DR. JOSÉ SIERRA FLORES”  
UNIVERSIDAD DEL NORESTE**

S.E.P. 04-2006-061513532900-102

Contenido

<b>Editorial</b>	<b>1</b>
Dr. Mario Zambrano González	
<b>Nuestros Médicos. “Dra. Cirina Portales Carvajal”</b>	<b>2</b>
Dr. Gabino Ramos Hernández	
<b>Correlación Citológico – Histopatológica de Lesiones Precursoras de Cáncer Cervico – Uterino</b>	<b>4</b>
Dra. Julieta Lara Calderón	
<b>El Coilocito, Célula Patognomónica de la Infección por el Virus del Papiloma Humano</b>	<b>6</b>
Dra. Patricia Alcocer Gregory	
<b>Lesiones Benignas del Cervix</b>	<b>9</b>
Dr. Jorge Jerónimo González Guerra	
<b>Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina en Embarazos Normales y Complicados con Preeclampsia</b>	<b>12</b>
Lic. en Nutrición Ana Carolina Ariza Dr. Ali Halhali	
<b>Efectos Transgeneracionales de la Desnutrición Intrauterina y sus Consecuencias en la Salud</b>	<b>16</b>
Q.A. Paola Martínez Samayoa Dra. Elena Zambrano González	
<b>¿Quién fue...? Dra. Julieta Calderón Gené de Laguna</b>	<b>22</b>
Dr. Mario Zambrano González	
<b>“Und so weiter...”</b>	<b>23</b>
Dr. Horacio Chivacuán Martínez	

## EDITORIAL

Si con una palabra tuviéramos que describir la actividad médica, esta sería curar. Después llegó a la conciencia del médico que no está tocado por los poderes de higea, panacea o quirón, y que es tan solo humano. Todavía más, que su conocimiento aún cuando lo fundamente bien y lo actualice con fidelidad resulta muy basto y es solo parte de la muy vasta cosecha del conocimiento del hombre. Y llega a la conclusión de que "el médico a veces cura, frecuentemente alivia, pero siempre consuela". Después, surge la noción de que la mejor manera de tratar las enfermedades, sobre todo algunas de ellas, es detectándolas a tiempo, cuando son apenas un brote que casi no se demuestra en síntomas. Mejor aún, es que la enfermedad nunca llegue a ser, por que prevenimos que apareciera. Nace la medicina preventiva. Ahora el médico no se dedica solo a curar lo que ya no está en orden, sino que busca como detective, a sabiendas de lo que es más posible encontrar en el individuo específico de un grupo poblacional, fallas o pre-fallas, que puedan ser corregidas o pre-correctas.

Como siempre, al encontrar algo bueno el ser humano estira el resorte hasta que se vence o se rompe. Siempre se nos dan los excesos y nos es difícil ponernos un límite. En aras de la prevención, se desarrollan curvas de normalidad en los más variados parámetros biológicos y cifras estadísticas que nos dicen como y hasta donde actuar de acuerdo a los grandes números. Incluso se diseñan baterías de estudios y exámenes programados para encontrar peligros potenciales y erradicarlos (los que conocemos con el anglicismo de "check-up's"). La búsqueda ha llegado tan lejos, que es difícil encontrar a una persona que siendo analizada escrupulosamente y en todos los terrenos, salga impoluto y sin defecto. Hace no mucho leí algún artículo en una revista médica seria que se titulaba "el último hombre sano", haciendo alusión al raro hallazgo de un paciente con todos sus estudios normales.

Lamentablemente, llegar tan lejos puede también perjudicar, y si las estadísticas las usamos para torturar a los números hasta que confiesen que nuestra hipótesis es verdadera, en manos carentes de ética, pueden servir como armas a favor de la muy lucrativa industria farmacéutica. Para muestra un botón: hace algunos años, la cifra considerada normal de colesterol sérico era de 240. Poco después bajó a 220, y ahora es de 200. Incluso pretenden bajarla a 180. Lo que ha sucedido con ello es que el dinero que se gasta en fármacos para bajar el colesterol alcanza cifras fuera de todo contexto, y hay muchas voces calificadas que no están muy seguras de que estadísticamente, las cifras descritas sean correctas o realmente prevengan infortunios coronarios. Por lo pronto, la industria del colesterol está en su apogeo y genera fortunas, cuando resulta más simple y natural (y económico) solamente poner atención a la dieta y el ejercicio en la inmensa mayoría de los casos.

Prevenir es correcto. El caso específico del tema central de este número: el cáncer cervicouterino, es un ejemplo muy palpable de cómo la prevención puede modificar la historia natural de una enfermedad frecuente y mortal. Sin embargo, debemos ser prudentes y tratar de identificar hasta donde la medicina deja de estar al servicio de la salud, y empieza la salud a estar al servicio de los emporios que rodean la medicina.

**Dr. Mario Zambrano González**

*Profesor de Técnica Quirúrgica y Coloproctología  
de la Esc. de Medicina "Dr. José Sierra Flores" UNE.*

## NUESTROS MÉDICOS

### Dra. Cirina Portales Carvajal

George Nicholas Papanicolau se tituló como médico en la Universidad de Atenas en 1904 a la edad de 21 años y nunca ejerció como médico, mucho menos como ginecoobstetra ni como histopatólogo. Recién terminó su servicio militar estudió el postgrado en biología en Alemania y posteriormente su doctorado en zoología sobre la diferenciación sexual. Thomas H. Morgan, zoólogo de la Universidad de Columbia que conoció la tesis de Papanicolau lo contrató como asistente y de sus experimentos con cobayos. Su primer trabajo "The existent of a typical oestros cycle in the guinea pigs" lo publicó en el American Journal of Anatomy en 1917. Luego los equiparó con flujo vaginal de mujeres del Cornell Medical Collage y los presentó en la Third Race Betterment Conference en 1928 bajo el título de "New cancer diagnosis" pero la comunidad médica no le prestó atención calificándola de superflua, si no hasta 1941 cuando la American Cancer Society se interesó por la técnica y fue hasta 1947 la Cornell University inauguró el primer curso de citología exfoliativa convirtiendo el laboratorio de Papanicolau en centro de referencia mundial. Paradójicamente nuestro personaje tenía una plaza de "Clinical Professor of Anatomia Emeritus" muy inferior al rango de "proffessor".

Valga ésta larga introducción para situar en su exacta dimensión a la Dra. Cirina Portales que en la década de los años 40 ya publicaba en el periódico El Mundo de Tampico que detrás de una "inocente" úlcera del cuello de la matriz está el cáncer y hacía ésta recomendación: "Quemar el cuello de la matriz con yodo, mercurocromo o cualesquier otro cáustico; destruirlo (el cuello) con aguja o cuchillo eléctrico; (tratar de) curarlo con óvulos, lavado y diatermia porque está ulcerado, grande, de mal aspecto y con flujo, es un modo de curar que debe abandonarse".

Proponía tomar una muestra "mediante un pedacito de esos cuellos (no duele, las curaciones anteriores duelen más) y lo examina al microscopio un experto, él es quien dice, sugiere y orienta SOBRE LO QUE HAY QUE HACER. Este modo de explorar y de curar no es usual y es más caro pero es el único que impide que la mujer muera de cáncer sin saberlo".

La Dra. Cirina Portales Carvajal trabajó en el Sanatorio Castro Pizaño propiedad del Dr. Juan Castro Pizaño, cirujano de vientre y cirugía general, localizado primero en Aduana 309 sur, frente a la Plaza de la Libertad junto con el Dr. Alfredo Cuarón como radiólogo, Dr. Pablo Castro Pizaño en el Laboratorio de Química-biológica, la profesora en Partos Matilde Valencia y el Dr. Jesús Arrollo, que venía de la ciudad de México, en el examen de tumores. Todavía aparece en el directorio del Sanatorio hasta 1953 cuando se cambió a la calle Carranza 616 oriente altos, entre Alfaro y Serdán. Desde entonces perdí su pista. No tengo más datos.

En 1956 llegó a Tampico el Dr. Alberto Romo Caballero procedente de Estados Unidos con nuevas técnicas de histopatología y fue él quien influyó en una escuela de vanguardia desde su cátedra en la Facultad de Medicina de Tampico. Cuando le pregunté si recordaba algo de la doctora Portales me dijo que no. "Fui muchas veces al Sanatorio desde mi llegada y no me acuerdo de ella".

En cambio si tengo información que es un honor para Tampico. La doctora Cirina Portales fue la primer mujer titulada como médico en la Universidad de San Luis Potosí. En 1915 cuando el viejo Hospital Civil de San Luis desapareció y cambió a las instalaciones del hospital "San Carlos Borromeo", la doctora Portales fue de la primera generación en estudiar en ese cambio.

Existe controversia sobre si fue la primer mujer en estudiar en la Escuela de Medicina de San Luis Potosí. El Dr. Alberto Alcocer, autor de la "Historia de la Escuela de Medicina" nos aclara que María Castro inició sus estudios en la capital potosina, pero emigró a México y se tituló allá en 1911, sin embargo el Gobernador de San Luis firmó un título profesional a favor de la Dra. Castro en 1912 y esto dio lugar a pensar que la Dra. Portales era la segunda mujer médico en San Luis. Entonces dejamos en claro que la Dra. Cirina Portales Carvajal fue la primer mujer que cursó seis años completos de la carrera de medicina y la primer mujer que recibió el título de Médico el 27 de febrero de 1920 mediante el acta de examen profesional número 77. Como datos extra, diremos que el 3 de noviembre del mismo año, se tituló en la misma escuela el Dr. Juan Castro Pizaño; el 21 de diciembre de 1929, se recibió la Dra. María de Jesús Uresti también con familia tampiqueña. Ella fue la cuarta médico titulada y libró una intensa batalla contra los prejuicios de la época para imponerse como primera cirujano general. Este mérito le ganó una plaza en el Hospital Central de San Luis Potosí hasta su muerte hace unos años.

Vale la pena recordar una cita comentada en la presentación de la nueva edición del libro sobre la historia de la Escuela de Medicina de San Luis Potosí, "encontramos en el libro <<Hombres bañados por la gloria>>, hombres comunes con las once cualidades que se exigía antaño al médico: tacto delicado y fino, filantropía, respeto y compasión al desgraciado, coraje para disputar la vida hasta los últimos ataques de la muerte, valor para olvidar la ingratitud de los beneficiados, prudencia, dignidad, discreción, desinterés, modestia e independencia de opiniones, en fin, hombres buenos..."

Post data: Agradezco cualquier informe nuevo sobre los doctores Juan Castro Pizaño y de la Dra. Cirina Portales.

**Investigación:**  
**Dr. Gabino Ramos Hernández**

## Correlación Citológico - Histopatológica de Lesiones Precursoras de Cáncer Cervico - Uterino

\* Dra. Julieta Lara Calderón

### RESUMEN

El cáncer cervicouterino es una entidad que sigue siendo problema de salud pública en México por su frecuencia y morbi-mortalidad. La citología exfoliativa es el estudio que se utiliza para detección de lesiones premalignas o malignas. En este estudio, se evalúa la agudeza diagnóstica del método en el Hospital General Carlos Canseco, de la Secretaría de Salud de Tamaulipas, comparando los resultados citológicos donde se demuestran lesiones precursoras con el estudio histopatológico por biopsia y/o cono. El universo de estudio son los reportes del año 2005 y el resultado es de una efectividad del 88.7%, que se correlaciona con resultados en otros estudios.

### SUMMARY

Cancer of the cervix is a public health problem in México because of its frequency and morbimortality. Cervico-vaginal cytology is still the most important method to detect pre malignant or malignant lesions. This paper was made to evaluate the diagnostic sharpness of the cytology laboratory of the Hospital General Carlos Canseco of the Secretaría de Salud de Tamaulipas, comparing cytologic results of premalignant lesions with the histopathologic report. The period studied was of 2005 and it resulted in a 88.7% of effectiveness, which can be correlated with other papers.

### INTRODUCCIÓN:

El cáncer Cérvico-uterino (CACU) es un problema de salud pública en México por su elevada frecuencia y morbi-mortalidad. La citología exfoliativa cérvico-vaginal es un método diagnóstico sencillo, económico y aplicable a grandes sectores de la población, por lo que se ha convertido en el eje central del programa de Detección Oportuna de CACU de la Secretaría de Salud. No obstante, la sensibilidad del método puede diferir en forma importante de acuerdo a diversas variables que incluyen desde la adecuada toma de muestra, tinción y lectura, hasta el control de calidad.

El presente trabajo estudia los diagnósticos emitidos por el Laboratorio Regional de Citología del Hospital Carlos Canseco de la Secretaría de Salud en Tamaulipas, de Lesiones precursoras de CACU correlacionándolas con el estudio histopatológico por biopsia dirigida o por cono, durante el año 2005.

### MATERIAL Y MÉTODOS:

Se estudiaron todas las muestras diagnosticadas como Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado y de Alto Grado, de acuerdo a la clasificación del Sistema Bethesda emitidas por el Laboratorio Regional de Citología del Hospital Carlos Canseco en Tampico Tam, entre el primero de enero y el 31 de diciembre del 2005, y se correlacionaron con los resultados histopatológicos de biopsia dirigida por colposcopia o pieza de conización cervical.

Se entiende como Lesión de Bajo Grado a la displasia leve o neoplasia intraepitelial cervical I (NIC I) asociado a infección por virus de papiloma humano (VPH) de bajo riesgo.

Se entiende como Lesión de Alto Grado a la displasia moderada o NIC II y displasia severa y carcinoma in situ o NIC III.

Se considera como Corroboración Diagnóstica cuando el reporte citológico es de displasia leve con VPH y el estudio histopatológico es de Lesión Intraepitelial de Bajo Grado; o cuando el reporte citológico es de displasia moderada, displasia severa o carcinoma in situ (NIC II o NIC III) y el estudio histopatológico es igual.

\* Encargada del laboratorio de citología del Hospital General de Tampico "Dr. Carlos Canseco" Secretaría de Salud

**RESULTADOS:**

En lesiones histopatológicamente intraepiteliales de bajo grado:

De 110 piezas de conización, en 64 casos (59%) se correlacionaron con el reporte citológico, mientras 14 fueron citológicamente infravaloradas (lesión inflamatoria etc.) y 32 sobrevaloradas (reportadas por citología como lesión de alto grado); de 69 biopsias de cuello uterino, se correlacionaron 46 casos (67%) con el reporte citológico, mientras 16 fueron citológicamente infravaloradas y 7 sobrevaloradas. La corroboración diagnóstica citológico histopatológica promedio de ambas fue de 63%.

En lesiones histopatológicamente intraepiteliales de alto grado:

De 59 piezas de conización, en 42 casos (71%) hubo correlación con el reporte citológico; de 18 biopsias de cuello uterino, en 14 casos (78%) se correlacionaron con el reporte citológico. Los reportes citológicos que no se correlacionaron fueron todos infravalorados (inflamatorio, lesión de bajo grado etc.). La corroboración diagnóstica citológico histopatológica promedio de ambas fue de 74.5%.

**CONCLUSIONES:**

Se ha dicho siempre que la función del estudio de la citología es exclusivamente de detección de lesiones precursoras de cáncer, y que el estudio definitivo (Standard dorado) es el cono. Tomando este criterio, el laboratorio de citología diagnosticó muchas veces lesiones intraepiteliales de bajo grado que en biopsia y/o cono las diagnosticó como lesiones de alto grado, y por el contrario, muchas otras que el laboratorio de citología diagnosticó como lesiones intraepiteliales de alto grado, la biopsia y/o cono las diagnosticó como de bajo grado. Esto se debe muchas veces a los diagnósticos diferenciales que se tienen que aplicar en el reporte citológico y que pueden conducir a un error en la interpretación, pero en muchas ocasiones, como lo han mostrado diversos estudios, se debe a la calidad de la muestra (por mala fijación, toma de una zona no representativa de la unión escamocolumnar o zona ZT).

Aún en los casos donde la lesión no es corroborada con precisión (de alto o bajo grado), pero detectó lesión, la citología cumple su función de detección. Tomando esto en cuenta, podemos definir que:

En lesiones intraepiteliales de bajo grado, se tiene un 63% de diagnósticos citológicos corroborados a los que sumamos 32 casos donde se detectó lesión de bajo grado citológicamente pero que en estudio histopatológico se reportó como de alto grado, con lo que se obtiene un 82% de detección por citología.

En lesiones intraepiteliales de alto grado, se tiene un 74.5% de diagnósticos citológicos corroborados a los que agregamos 15 casos donde se detectó lesión de alto grado citológicamente pero en estudio histopatológico se reportó como de bajo grado, con lo que se obtiene un 94.4% de detección por citología.

Sumando: la media de detección del Laboratorio Regional de Citología del Hospital Carlos Canseco, Secretaría de Salud de Tamaulipas, es de 88.7%.

**DISCUSIÓN:**

De los estudios que se envían de las jurisdicciones II y VI de Tamaulipas al laboratorio, que suman 25,000 al año, se detectan en un 2.5% como lesiones de alto o bajo grado y son enviadas a la Clínica de Displasias para su estudio y tratamiento ulterior. La media de detección del 88.7% que incluye a todo tipo de lesiones, se compara con otros estudios en sensibilidad y especificidad reportados en la literatura.

**Bibliografía:**

- 1.- Ibrahim SN, Krigman HR, et al: Prospective Correlation of Cervicovaginal Cytologic and Histologic Specimens. *Anatomic Pathology* 106 (3): 319-324. 1996.
- 2.- Tritz DM, Weeks JA et al: Etiologies for Non-correlating Cervical Cytologies and Biopsies. *Anatomic Pathology* .103 (5): 594-597. 1995.
- 3.- Joste NE, Crum CP, et al: Cythologic/Histologic Correlation for Quality Control in Cervicovaginal Cytology. *Anatomic Pathology* 103 (1): 32-34. 1995.
- 4.- Davey DD, Tritz DM: Communication and Cytopathology part IV: Cytohistologic correlation and patient care. Editorial. *Diagnostic Cytopathology* 13 (1): 1. 1995.
- 5.- Alonso P, Lazcano E, Hernández M: Cancer Cervicouterino. Diagnóstico, prevención y control. Editorial Médica Panamericana: 2ª. Edición 2005.



## **El Coilocito, Célula Patognomónica de la Infección por el Virus del Papiloma Humano**

\* Dra. Patricia Alcocer Gregory

Un descubrimiento de gran importancia en la etiología del cáncer humano, ha sido constatar que el cáncer del cérvix uterino aparece como una consecuencia de la infección genital no resuelta causada por varios virus del Papiloma Humano (VPH). Desde los años 90, ésta relación ha sido reconocida como causal por diversos organismos científicos internacionales, llegando a proponerse el VPH como uno de los primeros agentes causales necesarios para un cáncer humano.

En términos de salud pública, éste descubrimiento es comparable en importancia a la descripción de la relación entre consumo de cigarrillos y el cáncer pulmonar, o infecciones persistentes por virus de la Hepatitis B o C y cáncer hepático.

Reconocer que el cáncer cervical no se desarrolla en ausencia de ADN de VPH, tiene repercusiones de índole práctica, entre otros, la identificación de los grupos de mujeres con alto riesgo con infecciones virales persistentes a través de estudios con captura de híbridos y desarrollo de las vacunas para la prevención de la infección viral (vacunas profilácticas) que son objeto de numerosos estudios clínicos de amplia escala. La presencia de infección viral induce cambios morfológicos en las células del epitelio escamoso, entre los que se encuentra la atipia coilocítica, considerada como un cambio patognomónico de la infección. Estos cambios pueden ser identificados en pacientes asintomáticos en los estudios rutinarios de citología cervicovaginal teñidos con el método de Papanicolaou.

Los cambios morfológicos inducidos por la infección viral fueron descritos desde hace casi 60 años, aunque no con la más concreta relación con la infección viral como es considerada actualmente. La primera mención de éste peculiar cambio en la morfología celular la encontramos en un artículo del Dr. J. Ernest Ayre, con ilustraciones de un tipo particular de elementos celulares presentes en las citologías que él llamó "células de precáncer", los cambios morfológicos que él ilustra en su artículo son fácilmente identificables como cambios clásicos de infección por VPH.<sup>1</sup>

\* Directora General de Citopat Laboratorios y Jefe del Laboratorio de Anatomía Patológica Hospital CEMAIN

En 1954 el Dr. George Papanicolaou publicó en su Atlas de Citología Exfoliativa<sup>2</sup> algunas de las características, de éstos cambios como la "cavitación citoplásmica"

El Dr. Papanicolaou en 1956, empleo por primera vez el término "atipia coilocítica" para referirse a éste cambio morfológico. Considera a la atipia coilocítica como "una alteración del epitelio escamoso del cérvix uterino". El término procede del griego *koilos*, que significa cavitado, vacío, ahuecado.

Nuevamente en 1960 Ayre, se refiere a este cambio celular como "célula halo", y al revisar la literatura se puede encontrar que la célula ha recibido diversos nombres, entre los que destacan, "complejo celular precanceroso", discariosis de células superficiales, atipia coilocítica. Por primera vez se describe que los cambios celulares encontrados pueden ser secundarios a infección viral.<sup>3</sup>

El Dr. Alexander Meisels en 1976, en un artículo fundamental en este campo, presenta las primeras microfotografías de éstas células, y describe otras características morfológicas no mencionadas anteriormente, así como otro tipo celular que designó en el nombre de "célula disqueratósica"<sup>4,5</sup>. Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados en diversas publicaciones.

Las características clásicas (Figuras 1 y 2) descritas en los coilocitos son:

- Citoplasma de aspecto hueco, cavitado
- Marcada densidad en la periferia
- Coloración anfófila
- Cromatina de aspecto "borroso", carente de detalle
- Frecuente binucleación).

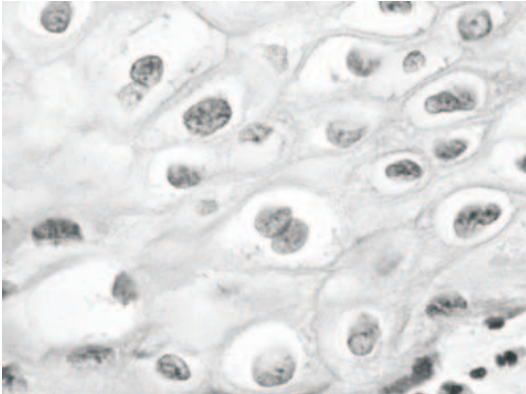


Figura 1: Aspecto clásico de un coilocito en sección histológica de epitelio escamoso del cérvix uterino.

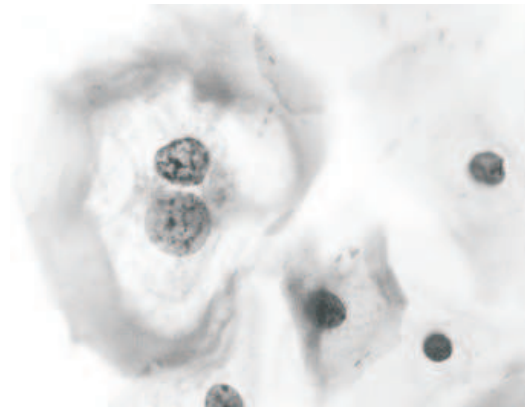


Figura 2: Aspecto de un coilocito, típico en citología cervicovaginal.

Los cambios ultraestructurales que originan las alteraciones que observamos en la microscopía de luz, fueron descritos en los años siguientes<sup>6,7,8</sup> y entre las que se encuentran las siguientes:

- Aparición de estructuras microvacuolares alrededor del núcleo, las cuales gradualmente se van fusionando hasta formar una gran zona clara.
- Las vacuolas perinucleares corresponden a mitocondrias con balonamiento y la pérdida gradual de las crestas en la primera etapa, y más adelante fenómenos de fusión entre estos organelos, con desplazamiento del núcleo por empuje de la zona clara.

- Las alteraciones se inician en las células de los estratos basales, las mitocondrias aparecen electrondensas, con formas variadas, ligeramente aumentadas en número, con discretas alteraciones en sus crestas y con tendencia a situarse cerca del núcleo.
- En las células de los estratos intermedios se observan grupos de vacuolas en algunas zonas cercanas al núcleo.
- Los desmosomas se disponen perpendicularmente a la superficie celular, dando un aspecto estrellado de la célula con aumento del espacio intercelular.
- Por último, otra característica importante de las células de los estratos intermedios es la frecuente binucleación, que se corrobora en las preparaciones de microscopía de luz.

En las células del estrato intermedio se pueden ver varios grupos de vacuolas dispersas en las cercanías del núcleo ó bien un conjunto de vacuolas formando un anillo alrededor del núcleo. A mayores aumentos se constata que las "vacuolas" corresponden a mitocondrias pues se ven restos de crestas, y se conserva la doble membrana mitocondrial.

En células más superficiales, hay aumento en el número de mitocondrias que forman el anillo perinuclear y en el grado de cohesión entre las mismas, dando una imagen en mosaico. Incluso se pueden ver imágenes de fusión mitocondrial, reflejando un proceso de transición hacia la continuidad de ese espacio perinuclear.

Ya en el tercio superior del epitelio escamoso se aprecia una generalización de los procesos de fusión mitocondrial, aumentando el tamaño del espacio claro, y conservándose algunos restos de membrana mitocondrial.

Mucho se ha avanzado en los métodos para la detección, clasificación de los tipos de VPH y en el diagnóstico y tratamiento del cáncer del cérvix uterino, sin embargo en la práctica diaria para los que intentamos hacer un diagnóstico, con solo la búsqueda diaria meticulosa de células anormales, el hallazgo de ésta célula con sus peculiares características en un frotis, nos permite establecer el diagnóstico de infección por el virus del papiloma humano.



**Bibliografía:**

- 1.- Ayre JE: The vaginal smear: "Precancer" cell studies using a modified technique Am J Obstet Gynecol 58:1205-1219, 1949.
- 2.- Papanicolaou GN: Atlas of exfoliative cytology. Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1954.
- 3.- Ayre JE: Role of the halo cell in cervical carcinogenesis: A virus manifestation of malignancy? Obstet Gynecol 17:185-182, 1960.
- 4.- Meisels A., Fortin R: Condylomatous lesions of the cervix and vagina: I. Cytologic pattern. Acta Cytológica 20: 505-509, 1976.
- 5.- Meisels A: The story of a cell. Acta Cytol 27:584-596, 1983.
- 6.- Casas-Cordero M, Morin C, Roy M, Fortier M, Meisels A. Origin of the koilocyte in condylomata of the human cervix: ultrastructural study. Acta Cytol 25:383-392, 1981.
- 7.- Freede S, Hliba E: Morfogénesis ultraestructural de la célula coilocítica producida por el virus papiloma humano (VPH). Segundo Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica, 1998: Aug Comunicación 013.
- 8.- Doorbar J, Ely S, Sterling J, McClean C, Crawford L. Specific interaction between HPV-16 E1-E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network. Nature 352; 824-827, 1991.

## Lesiones Benignas del Cervix

\* Dr. Jorge Jerónimo González Guerra

### FUNDAMENTO BIOLÓGICO

El Cervix Uterino es una estructura derivada del tubérculo de Müller. Este une al llamado órgano de Müller (de origen endodérmico) con el seno urogenital (de origen ectodérmico) al reabsorberse la parte central se recubre la cavidad con epitelio derivado del endodermo y ectodermo. Del primero se estructura el epitelio cilíndrico endocervical, del segundo el epitelio pavimentoso, ambos se unen en un punto conocido como unión escamoso cilíndrica, o escamoso columnar.



Figura 1. Unión escamoso columnar (SCJ)

Una delicada capa llamada membrana basal de mucopolisacáridos y proteínas fácilmente reconocible con el microscopio de luz la separa del estroma. Un grupo de células con núcleo muy cromático, de citoplasma muy escaso se agrupan entre esta unión y la membrana basal. Conservan multipotencia y se conocen como Células de Reserva. Puesto que pueden reponer células basales del epitelio escamoso o pavimentoso, así como células cilíndricas.

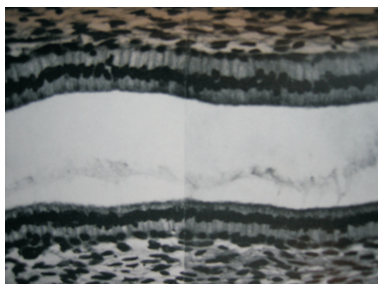
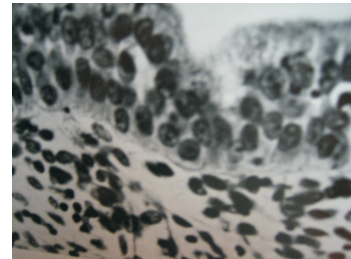


Figura 2. Aparición células subcilíndricas (SC) debajo epitelio de una glándula cervical

\* Gineco-obstetra, Jefe de Enseñanza de la Beneficencia Española de Tampico

Estas células de reserva subcilíndricas multipotentes si evolucionan hacia células basales del epitelio pavimentoso producirán queratinocitos que transitoriamente tendrán una etapa de inmadurez, en su evolución a célula intermedia y superficial del epitelio Malpighiano no queratinizado de exocervix.



Seco fuente  
Células subcilíndricas iniciando estratificación

El queratinocito en esta etapa es susceptible a diversos agentes cancerígenos que son capaces, en diferentes pasos sucesivos, de adquirir el genotipo y fenotipo tumoral.

La unión escamosa columnar es un sitio de inestabilidad histológica por tener una topografía variable durante la vida de una mujer.

Al nacer se observa en el exocervix dejando la mucosa endocervical más rosada visible. Al llegar a la edad núbil, pasada la adolescencia y bajo la acción de los estrógenos ováricos, retrocede colocándose en el Os externo, posición muy segura ante los estímulos físicos y químicos futuros.

Con la vida sexual activa, episodios reproductivos como embarazo, parto y abortos, ésta línea de unión escamoso columnar se exterioriza permitiendo observarla en toda su extensión como erosión simple. (Terminología antigua que se presta a confusión pues no está perdida la capa de células cilíndricas y expuesto el estroma).



Erosión cervical

La ingestión de AO (anticonceptivo oral) puede producirla.

Al terminar la etapa reproductiva esta línea asciende por el canal de tal modo que termina no visible en la etapa postmenopáusica.

Al estar cambiando su topografía el epitelio cilíndrico es substituido por células basales del epitelio pavimentoso, que en estado de salud substituir al columnar simple. (metaplasia escamosa) constituyéndose una nueva unión escamoso columnar muy cerca del os externo del cervix uterino. Entra la antigua unión y la nueva se establece una zona de metaplasia escamosa inmadura primero y madura después que se conoce como Zona de Transformación.

Es en esta zona de transformación en donde puede aparecer el fenotipo tumoral.

### CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

Desde la época de los primeros patólogos ginecológicos (R Meyer) se sabe que la cervicitis precedía a la displasia y esta a la neoplasia.

Sus distribuciones son gaussianas con media a los 30 años para la cervicitis, de tal modo que si se efectúa algún estudio histológico a las pacientes con VSA (Vida Sexual Activa), a esta edad muy cerca del 100% tiene alguno de los criterios morfológicos de infección aguda o crónica. La media de la displasia es hacia los 32 años y de la neoplasia (microinvasión) a los 44. El cáncer clínico a los 47.

Como las prevalencias son muy diferentes, 5% población sexualmente activa para la displasia, y mucho menos para la neoplasia, se han hecho esfuerzos por conocer, la historia natural de la displasia. En términos generales solo el 15% de las displasias leves pasarían a severas en una media de 7 años y de estas la mitad 50%, a neoplasia microinvasora en una media de 14 años.

### CONSIDERACIONES PATOLÓGICAS

Como notaron los morfólogos antiguos (R. Mayer), la secuencia en el tiempo correlacionaba itis-dis-neo.

Los agentes patógenos de estas lesiones son físicos, químicos y biológicos. Físicos relacionados con episodios reproductivos, como embarazo, partos y aborto, por lo tanto relacionados con la VSA; químicos como el esmegma del varón, esteroide con profunda actividad proliferativa sobre las células basales epiteliales; y finalmente biológicos como la *Neisseria gonorrhoeae* y el estreptococo: el primero relacionado con la VSA y el segundo con los episodios reproductivos. Otros agentes son los virus DNA como los del grupo Herpes y el grupo VPH (Virus del Papiloma Humano).

Para la cervicitis el agente patógeno como la *Neisseria* con afinidad sobre el epitelio transicional, o el estreptococo una vez dañado la continuidad del mismo, produce en la dermis los conocidos cambios patológicos de hiperemia, edema en diferentes grados, con la presencia de polimorfonucleares en las formas agudas y linfocitos en las formas crónicas.

Cuando en el queratinocito inmaduro es agredido por VPH solo en el minoritario, pero importante grupo en que el genoma viral es incluido en el genoma de la célula huésped, (proteínas E6 y E7) adquiere el genotipo tumoral y esto da lugar el fenotipo tumoral con núcleos hiper cromáticos, con cromatina irregularmente teñida, de bordes irregulares y de tamaño grande, haciendo la relación NC (núcleo citoplasma) a favor del núcleo. Estas células con el tiempo ocupan todo el espesor del epitelio y finalmente en el 40% podrían romper la membrana basal, invadir el estroma (microinvasión media 44<sup>a</sup>) inducir angiogenesis y metastatizar a los ganglios pélvicos (media 47<sup>a</sup>). No existe neoplasia sin VSA, y el reconocimiento y manejo de las cervicitis y displasias es una eficaz profilaxis de la neoplasia invasora.

Tiene gran importancia recordar el gran valor que tiene la inmunidad innata o adquirida. La presencia de células NK (natural killer) o linfocitos citotóxicos en el estroma de la dermis, bajo la basal define con mucho la capacidad del huésped de contener a la enfermedad.

Es común en los reportes citológicos encontrar los siguientes términos: ASCUS, AGUS, LGSIL. Introducidos por el sistema Bethesda han contribuido en el entendimiento cada vez más cercano entre citólogos, patólogos y clínicos.

ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) corresponde a las antiguamente llamadas células epiteliales atípicas, cuyos cambios están entre los puramente reactivos y los de reparación (células escamosas de metaplasia inmadura). Constituyen del 3 al 5% de todos los reportes.

AGUS (atypical glandular cells of undetermined significance) la atipia se observa en la célula endocervical y su relevancia estriba en que esta asociado frecuentemente con enfermedad grave del 15 al 50%. NIC2 (Neoplasia Intracervical) y Ca IS (Canal In Situ) en el 10%, AIS (Adenocarcinoma In Situ) y adeno CA en el 5%.

LGSIL (NIC1) (low grade squamous intraepithelial lesion) las células displásicas están confinadas al tercio inferior del epitelio escamoso. A esta lesión pertenece el coilocito.

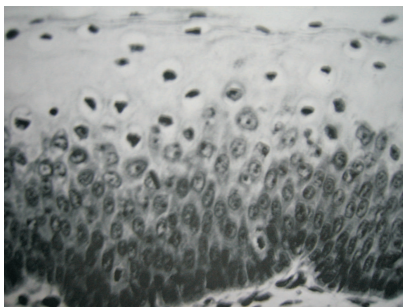


Figura 5. LGSIL Hiperplasia basal tercio inferior del epitelio

### CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Si se encuentra ASCUS, dar tratamiento antiinflamatorio o antitricomonasico. Repetir pap en 6 meses. Este pap deberá definir si es inflamatorio o neoplásico cuando persisten las atipias en la célula escamosa. En ésta última condición realizar colposcopia y biopsia dirigida. Una especial situación se presenta cuando el diagnóstico se hace en post menopausia: este tipo de paciente debe recibir terapia estrogénica intravaginal antes de repetir su citología.

Cuando existe AGUS o francamente células glandulares atípicas, deberá tomarse una biopsia de endometrio, efectuar un legrado endocervical y efectuar colposcopia observando el canal. Debe recordarse el riesgo de enfermedad importante. Si no se aclara con los estudios anteriores, la paciente es candidata al cono diagnóstico.

LGSIL (corresponde NIC 1) en condiciones optimas amerita una colposcopia que deberá ser satisfactoria, esto es ver en toda su extensión la zona de transformación y efectuar biopsia dirigida que finalmente hace el diagnóstico. Su manejo conservador requiere que la paciente sea inmunocompetente y pareja monogámica. En estas circunstancias la observación y seguimiento con pap en 6 y 12 meses deberán ser normales y curar. De no ser así se puede pasar a un método de eliminación por medios físicos del epitelio anormal: Asa diatérmica, LEEP (Loop Electrosurgical Excision) o congelación. (El asa diatérmica y el LEEP utilizan una corriente de bajo voltaje y alta frecuencia, cuyos efectos térmicos le permiten coagular las proteínas citoplasmáticas hasta una profundidad de 3 a 5 mm).

Debe tenerse en mente, que toda lesión que persiste, o bien la biopsia muestra que es de alto grado (HGSIL (High grade squamous intraepithelial Lesion), o NIC 2, Ca in situ) deberá tener colposcopia, biopsias dirigidas y un procedimiento excisional del epitelio enfermo.

De la descripción anterior se ve, que para entender la patología del cervix, deben reunirse conocimientos de embriología, histología y anatomía patológica que nos den una visión de conjunto del problema que se tiene enfrente. Esto permitirá no magnificarlo ni menospreciarlo, si no tratarlo en su justo medio.

Bibliografía y lecturas recomendadas:

- 1.- Tratado de Ginecología de Novak 10ª edición Jones, Jones.
- 2.- Tratado de Ginecología de Novak 11va edición Jones, Wentz, Burnett.
- 3.- Tratado de Ginecología de Novak 12va edición Berek.

## Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina en Embarazos Normales y Complicados con Preeclampsia

\* Lic. en Nutrición Ana Carolina Ariza

\* Dr. Ali Halhali

### RESUMEN

En la preeclampsia (PE), el daño endotelial generalizado forma parte del mecanismo fisiopatológico relacionado con el desarrollo de la hipertensión. En esta condición, el desequilibrio en la síntesis y/o acción de agentes vasoactivos conlleva a vasoconstricción y disminución de la perfusión sanguínea en los órganos, incluyendo a la placenta. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es un potente vasodilatador que puede contribuir al control del flujo sanguíneo tanto a nivel sistémico, como a nivel local. Durante el embarazo normal se observa una baja resistencia vascular, lo que se traduce en incremento del flujo uteroplacentario. En embarazos complicados con PE, se han observado alteraciones en las concentraciones circulantes y la producción placentaria de éste péptido vasoactivo. En esta revisión se exponen los conceptos básicos de la vía de acción del CGRP así como su posible implicación en la fisiopatología de la PE.

### INTRODUCCIÓN

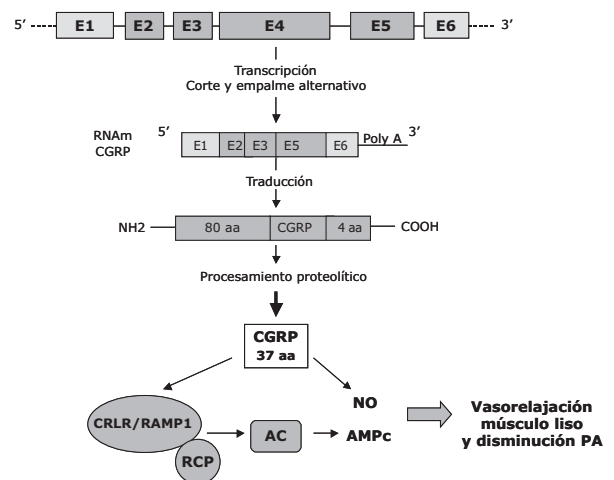
La preeclampsia (PE), una de las enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo, representa un problema de salud pública en México ya que se presenta entre el 6 al 8 % de las mujeres<sup>1</sup>. La PE se asocia con retraso del crecimiento fetal y un alto riesgo de morbi-mortalidad para la madre y el feto. Esta enfermedad es comúnmente diagnosticada por la presencia simultánea de hipertensión y proteinuria<sup>2</sup>. Hasta la fecha, la etiología de la preeclampsia es desconocida; sin embargo, el daño de las células endoteliales juega un papel central en los mecanismos fisiopatológicos que conllevan a la reducción del flujo uteroplacentario durante la Pe<sup>3</sup>.

\* Investigadores del Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".  
Correspondencia y reimpresos: Dr. Ali Halhali, Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan, 14000, México D.F., México. Tel: (52) (55) 54 87 09 00; Fax: (52) (55) 56 55 98 59 E-mail: alih@quetzal.innsz.mx  
Palabras clave: péptido relacionado con el gen de la calcitonina, placenta, preeclampsia.

El daño endotelial puede ser causa o consecuencia del desequilibrio en la síntesis y/o acción de agentes vasoconstrictores y vasodilatadores, lo cual conlleva a un vasoespasmo generalizado y a la disminución de la perfusión sanguínea en los órganos<sup>4</sup>. Lo anterior puede dar lugar a una disminución de biodisponibilidad de nutrimentos en la unidad fetoplacentaria, lo que resulta en bajo peso de la placenta y del recién nacido<sup>5,6</sup>. Debido a que la placenta humana es un órgano no innervado, la regulación del flujo fetoplacentario es dependiente de la liberación local y circulación de factores vasoactivos.

### Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP)

El CGRP es un neuropéptido de 37 amino ácidos que pertenece a una familia de neuropéptidos que incluyen a la calcitonina (CT), adrenomedulina y amilina. El CGRP es un potente vasodilatador, que se deriva del corte y empalme alternativo del gen CT/CGRP en el sistema nervioso central y periférico<sup>7,8</sup>.



**Figura 1.** Síntesis y efectos del CGRP. El gen del CGRP conformado por 6 exones y 5 intrones se transcribe en pre-RNAm, el cual por empalme alternativo da lugar al RNAm maduro de 5 exones. El RNAm se traduce en el precursor de CGRP del cual deriva el CGRP activo de 37 aa. La unión del CGRP a su receptor (CRLR) acoplado con la proteína modificadora de la actividad del receptor (RAMP1) y la proteína componente del receptor (RCP) lo que estimula a la adenilato ciclasa (AC) generando AMPc cuyo efecto principal es la disminución de la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular. Además, el CGRP estimula la síntesis de óxido nítrico (NO). El efecto global resulta en la relajación del músculo liso y disminución de la presión arterial (PA).



Además de las neuronas, se ha demostrado que las células endoteliales también sintetizan este péptido<sup>9</sup>. Estudios inmunohistoquímicos en placenta humana muestran la presencia del CGRP en decidua<sup>10</sup> y también la presencia del CGRP y de sus receptores en las vellosidades placentarias ha sido demostrada<sup>11</sup>. De igual manera que el CGRP, sus receptores están ampliamente distribuidos en el organismo<sup>12</sup>.

El receptor de CGRP, receptor similar al receptor de calcitonina (CRLR), pertenece a la familia B de receptores acoplados a proteína G. Además de la proteína G, el CRLR requiere la interacción con una proteína accesoria llamada proteína modificadora de la actividad del receptor (RAMP) para formar un receptor heterodímero funcional<sup>13</sup>. La RAMP1 es una proteína de 148 aminoácidos que pertenece a una familia de 3 proteínas integrales de membrana (RAMP1, RAMP2 y RAMP3) con un dominio N-terminal extracelular, un dominio transmembranal y un pequeño dominio intracelular. La coexpresión de RAMP1 con CRLR conlleva a la formación del receptor específico para CGRP, mientras que la coexpresión con RAMP2 y RAMP3 promueven la respuesta a adrenomedulina. El dominio extracelular de la RAMP1 confiere la especificidad del CRLR al CGRP, sin embargo, existe controversia con respecto a si RAMP1 participa como proteína chaperona en la movilización del CRLR hacia la superficie celular<sup>14</sup>. Además del complejo CRLR/RAMP1, la respuesta a CGRP requiere de la presencia de una proteína llamada proteína componente del receptor (RCP). La RCP es una proteína intracelular de 148 aminoácidos que a diferencia de la RAMP1 no afecta la afinidad del receptor y no participa como proteína chaperona sino que está involucrada en la acoplación del receptor a la vía de transducción celular, aunque el mecanismo se desconoce<sup>15</sup>.

En una gran variedad de tejidos, la unión del CGRP a su receptor se traduce en el incremento de la concentración de AMP cíclico, resultando en la disminución del  $Ca^{2+}$  intracelular con la consecuente vasodilatación<sup>12</sup>. En la unidad fetoplacentaria, las vías de dilatación vascular parecen involucrar además del incremento en AMPc, la activación de canales  $K_{ATP}$  y producción de óxido nítrico (NO)<sup>16,17</sup>.

### **Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina en Embarazos Normales y Complicados con Preeclampsia**

Gangula y cols han mostrado que la administración de CGRP aumenta el flujo renal, la filtración glomerular y favorece la natriuresis en ratas hipertensas<sup>18</sup>. Además, la administración de CGRP a animales normotensos e hipertensos se asocia con menor resistencia vascular y disminución en la presión arterial<sup>19</sup>. En contraste, la administración del antagonista CGRP<sub>8-37</sub> aumenta la presión arterial, disminuye el peso fetal e incrementa la mortalidad fetal de manera dosis dependiente<sup>20</sup>.

En humano, las concentraciones circulantes del CGRP aumentan tanto en el compartimiento materno como fetal durante el embarazo normal<sup>21</sup>. Además, la magnitud del incremento del CGRP en suero fetal se encuentra asociada de manera positiva con el peso fetal y la edad gestacional<sup>20</sup>. Se ha demostrado que el CGRP relaja la vasculatura del plato coriónico y las venas fetoplacentarias además de reducir la resistencia vascular en cotiledones perfundidos. Recientemente se ha demostrado que el CRLR y RAMP1 se expresan de forma homogénea en la vasculatura y tejido fetoplacentarios, específicamente en endotelio, músculo liso y trofoblasto<sup>16</sup>. El incremento del CGRP durante el embarazo y la expresión placentaria de su receptor sugieren que la vasodilatación inducida por CGRP en la unidad fetoplacentaria puede contribuir a la baja resistencia vascular y el crecimiento fetal durante este estado fisiológico.

A diferencia del embarazo normal, nuestro grupo ha observado que las concentraciones del CGRP en suero están significativamente más bajas en mujeres preeclámplicas<sup>22</sup>. El sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) es un tratamiento utilizado en la preeclampsia para evitar su progresión a eclampsia, que implica la presencia de convulsiones<sup>23</sup>. Además de su efecto anticonvulsivo, el  $MgSO_4$  disminuye la presión arterial, aunque el mecanismo se desconoce<sup>24</sup>. Recientemente, nuestro grupo ha mostrado que las concentraciones circulantes del CGRP aumentan en mujeres preeclámplicas después del tratamiento con  $MgSO_4$ <sup>25</sup>. Así mismo, Knerr y cols. han demostrado que el CGRP, CRLR y RAMP1<sup>11</sup> así como sus RNAm se encuentran disminuidos en la vasculatura de placentas obtenidas de mujeres preeclámplicas. Además, la respuesta vasodilatadora dosis dependiente del CGRP se encuentra comprometida en la unidad

Los datos mostrados en esta revisión sugieren, por un lado, que la disminución en las concentraciones circulantes del CGRP puede constituir uno de los factores implicados en el desarrollo y sostenimiento de la hipertensión durante el embarazo. Por otro lado, el incremento en el flujo uteroplacentario y el papel positivo del CGRP sobre el desarrollo fetal puede estar comprometido en la PE, contribuyendo al bajo peso de la placenta y del recién nacido comúnmente observado en esta patología.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bobadilla JL, Coria L. Banco de datos de una encuesta postparto en 25 hospitales del Distrito Federal. Instituto Nacional de Perinatología. 1984-1990.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on high Blood Pressure in Pregnancy. 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.
3. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-1594.
4. Boura AL, Walters WA, Read MA, Leitch IM. Autacoids and control of human placental blood flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:737-748.
5. Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabédian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1828-1833.
6. Díaz E, Halhali A, Luna C, Díaz L, Avila E, Larrea H. Newborn birth weight correlates with placental zinc, umbilical insulin-like growth factor I, and leptin levels in preeclampsia. *Arch. Med. Res.* 2002;33:40-47.
7. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982;298:240-244.
8. Wimalawansa SJ. Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and adrenomedullin: a peptide superfamily. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1997;11:167-239.
9. Doi Y KH, Nishino T, Kayashima K, Kiyonaga H, Nagata T, Nara S, Morita M, Fujimoto S. Synthesis of calcitonin gene-related peptide (CGRP) by rat endothelial cells. *Histol Histopathol* 2001;16:1073-1079.
10. Graf AH, Hutter W, Hacker GW, Steiner H, Anderson V, Staudach A, et al. Localization and distribution of vasoactive neuropeptides in the human placenta. *Placenta* 1996;17:413-421.
11. Knerr I, Dachert C, Beinder E, Metzler M, Dotsch J, Repp R, et al. Adrenomedullin, calcitonin gene-related peptide and their receptors: evidence for a decreased placental mRNA content in preeclampsia and HELLP syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002;101:47-53.
12. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr. Rev.* 1996;17:533-585.
13. Flahaut M, Rossier BC, Firsov D. Respective roles of calcitonin receptor-like receptor (CRLR) and receptor activity-modifying proteins (RAMP) in cell surface expression of CRLR/RAMP heterodimeric receptors. *J Biol Chem* 2002;277:14731-14737.
14. Bomberger JM, Parameswaran N, Hall CS, Aiyar N, Spielman WS. Novel function for receptor activity-modifying proteins (RAMPs) in post-endocytic receptor trafficking. *J Biol Chem* 2005;280:9297-9307.
15. Prado MA, Evans-Bain B, Dickerson IM. Receptor component protein (RCP): a member of a multi-protein complex required for G-protein-coupled signal transduction. *Biochem Soc Trans* 2002;30:460-464.
16. Dong YL, Vegiraju S, Chauhan M, Gangula PR, Hankins GD, Goodrum L, et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in control of human fetoplacental vascular tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H230-H239.
17. Thakor AS, Giussani DA. Role of nitric oxide in mediating in vivo vascular responses to calcitonin gene-related peptide in essential and peripheral circulations in the fetus. *Circulation* 2005;112:2510-2516.

18. Gangula PR, Supowit SC, Wimalawansa SJ, Zhao H, Hallman DM, DiPette DJ, et al. Calcitonin gene-related peptide is a depressor in NG-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension during pregnancy. *Hypertension* 1997;29:248-253.
19. Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Pre-eclamptic toxemia: potential new therapy based on animal studies. *Ceylon Med. J.* 1998;43:138-146.
20. Gangula PR, Dong YL, Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Infusion of pregnant rats with calcitonin gene-related peptide (CGRP)8-37, a CGRP receptor antagonist, increases blood pressure and fetal mortality and decreases fetal growth. *Biol Reprod* 2002;67:624-629.
21. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Pelletti A, Benedetti U. Evaluation of a peptide family encoded by the calcitonin gene in selected healthy pregnant women. A longitudinal study. *Horm. Res.* 1990;34:240-244.
22. Halhali A, Wimalawansa SJ, Berentsen V, Avila E, Thota CS, Larrea F. Calcitonin gene- and parathyroid hormone-related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* 2001;97:893-897.
23. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1141-1145.
24. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med* 2003;24:107-136.
25. Ariza AC, Bobadilla N, Fernández C, Muñoz-Fuentes RM, Larrea F, Halhali A. Effects of magnesium sulfate on lipid peroxidation and blood pressure regulators in preeclampsia. *Clin Biochem* 2005;38:128-133.
26. Dong YL, Green KE, Vegiraju S, Hankins GD, Martin E, Chauhan M, et al. Evidence for decreased calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptors and compromised responsiveness to CGRP of fetoplacental vessels in preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2336-2343.

## **Efectos Transgeneracionales de la Desnutrición Intrauterina y sus Consecuencias en la Salud**

\* Q.A. Paola Martínez Samayoa

\* Dra. Elena Zambrano González

### **RESUMEN**

Existen estudios epidemiológicos que han mostrado que la salud humana está programada como resultado de la experiencia pre y postnatal afectando profunda e irreversiblemente las características fisiológicas y metabólicas del adulto, apoyando la hipótesis de la programación del desarrollo. La disminución del crecimiento fetal se relaciona con el subsecuente desarrollo de enfermedades metabólicas como hipertensión, dislipidemias, diabetes y obesidad. Uno de los principios más interesantes de la programación del desarrollo es el relacionado a sus efectos transgeneracionales. Los efectos de la programación fetal no sólo se limitan a la primera generación sino que pueden repercutir en la salud y desarrollo de futuras generaciones mediante mecanismos que no necesariamente involucran cambios genéticos. Existe evidencia epidemiológica y experimental que indica que aquello que parece ser heredado y genético podría ser consecuencia de las alteraciones provocadas por la programación del desarrollo, las cuales responden a condiciones ambientales intrauterinas subóptimas como la desnutrición. Estudios con ratas de experimentación han mostrado que la desnutrición materna o la exposición prenatal a glucocorticoides en varias generaciones, pueden tener efectos transgeneracionales en el crecimiento de las crías. Una fuerte evidencia de los efectos de la programación fetal en humanos a través de generaciones, proviene de estudios realizados en diferentes poblaciones en donde se observa que la influencia nutricional durante el embarazo trasciende a través de generaciones.

### **SUMMARY**

Epidemiological studies have shown that human health is programmed as a result of experiences before birth. These experiences have permanent and important changes in metabolism and organ structures that persists throughout life. There is a relationship between fetal growth retardation and the following development of metabolic diseases such as hypertension, diabetes, obesity and cardiovascular diseases. One of the most interesting features of development programming is the one related to its transgenerational effects. The effects of programming are not limited to the first generation. They may affect the health and development of future generations by mechanisms that do not necessarily involve genetic changes. Experimental and epidemiological evidence shows that situations which seems to be inherited and genetic could actually be a consequence of the development programming as a result from adverse intrauterine conditions such as malnutrition. Research with experimental animals indicates that either intrauterine malnutrition or prenatal exposition to glucocorticoids for several generations may have transgenerational effects in pups development. A strong and wide evidence of development programming in humans through generations proceeds from different communities studies where the nutritional influence during pregnancy may pass through several generations.

\* Investigadoras del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

## INTRODUCCIÓN

Es ampliamente aceptado que el estado nutricional de la madre afecta el desarrollo del feto y que esto se relaciona con el peso al nacimiento del bebé, un factor relacionado con el riesgo de resultados adversos a largo plazo para su salud.<sup>1</sup>

El término de programación del desarrollo ha sido aplicado para describir el proceso en el cual condiciones subóptimas (como la desnutrición y la exposición anormal a glucocorticoides) en periodos críticos del desarrollo intrauterino y postnatal, tienen consecuencias en la salud en la vida adulta. Los factores ambientales programan permanentemente la morfología y fisiología de los tejidos y sistemas del organismo.<sup>2,3</sup>

Existen estudios epidemiológicos que han mostrado que la salud humana está programada como resultado de la experiencia pre y postnatal afectando profunda e irreversiblemente las características fisiológicas y metabólicas del adulto, apoyando la hipótesis de la programación del desarrollo. Un investigador pionero de este concepto fue el Dr. David J. Barker, quien junto con sus colaboradores en la Universidad de Southampton en Inglaterra, han estudiado los efectos de la experiencia prenatal en la salud humana. Uno de sus estudios fue el registro de nacimientos de más de 15,000 hombres y mujeres en Hertfordshire, en Inglaterra. En una amplia variedad de análisis en los que se utilizó ese conjunto de datos se encontró una relación entre las medidas del crecimiento del recién nacido y lactante, y la enfermedad cardiovascular y mortalidad por esa causa en la edad adulta. El Dr. Barker ha difundido los datos registrados en humanos en relación a la vida intrauterina y la salud en la vida adulta, incluyendo poblaciones de Europa, India y China.<sup>2,4</sup>

Por otro lado existen también investigaciones y estudios epidemiológicos que han demostrado la relación entre la disminución del crecimiento fetal y el subsecuente desarrollo de enfermedades metabólicas como hipertensión, dislipidemias, diabetes y obesidad.<sup>8,13,22</sup> Por lo que el feto metabólicamente programado tendrá alteraciones permanentes en la estructura y metabolismo de órganos como el hígado o páncreas.<sup>5,6,14</sup> La hipótesis del fenotipo ahorrador plantea que durante la desnutrición intrauterina, el feto puede desarrollar este fenotipo como una manera de almacenar energía al encontrarse en un ambiente de escasez.

El fenotipo ahorrador adapta al feto a sobrevivir en un ambiente donde los recursos nutrimentales son escasos, por lo que el feto queda programado para sobrevivir en dichas condiciones después del nacimiento. Sin embargo, cuando el estrés nutricional intrauterino se combina con abundancia en la vida postnatal, se favorece el desarrollo de enfermedades metabólicas en la vida adulta, como obesidad, dislipidemias y diabetes.<sup>5,7</sup>

Uno de los principios más interesantes de la programación del desarrollo es el relacionado a sus efectos transgeneracionales. Los efectos de la programación fetal no sólo se limitan a la primera generación sino que pueden repercutir en la salud y desarrollo de futuras generaciones mediante mecanismos que no necesariamente involucran cambios genéticos. Existe evidencia epidemiológica y experimental que indica que aquello que parece ser heredado y genético podría ser consecuencia de las alteraciones provocadas por la programación fetal, las cuales responden a condiciones ambientales intrauterinas subóptimas como la desnutrición. Los factores ambientales pueden modificar la expresión genética y esto puede pasar a través de generaciones.<sup>8,9</sup> La habilidad materna de nutrir correctamente a su bebé durante la gestación dependerá de su propia vida fetal.

## EFFECTOS TRANSGENERACIONALES DE LA PROGRAMACION FETAL

Emanuel I. y colaboradores definieron las influencias o efectos transgeneracionales como aquellos factores, condiciones, exposiciones y ambientes que experimenta una generación y que se relaciona con la salud, crecimiento y desarrollo de la siguiente generación.<sup>10</sup>

Una fuerte evidencia de los efectos transgeneracionales de la programación fetal en humanos, proviene de estudios realizados en diferentes poblaciones en donde se observa que la influencia nutricional durante el embarazo trasciende través de generaciones. Estos estudios epidemiológicos han demostrado que el peso al nacimiento de la madre influye en el peso al nacimiento de sus bebés.<sup>8,11,12</sup> En el estudio epidemiológico realizado durante del "Invierno Hambriento Holandés", se observó que el impacto del ambiente intrauterino desfavorable puede pasar a través de generaciones. Este estudio se llevó a cabo con personas nacidas durante la invasión nazi a Holanda occidental en la Segunda Guerra Mundial.



La invasión coincidió con un invierno crudo durante los meses de septiembre de 1944 a mayo de 1945, por lo que es conocido como "Invierno Hambriento Holandés". Las raciones de alimentos se redujeron de 1,800 kcal/día a 600 kcal/día durante la hambruna de estos seis meses, y posteriormente aumentaron a 1700 kcal/día cuando terminó la invasión.<sup>13</sup> Las mujeres embarazadas en este periodo fueron expuestas a dicha desnutrición y sus hijas, a su vez fueron más propensas de presentar un ambiente intrauterino desfavorable para sus propios hijos. El crecimiento y desarrollo fetal depende de la propia experiencia prenatal de la madre. La exposición a condiciones subóptimas durante la vida fetal de la madre, origina cambios fisiológicos que pueden resultar en un ambiente intrauterino adverso para sus hijos, por lo que las alteraciones que sufrió la madre durante su vida fetal trasciende a la siguiente generación.<sup>10,13</sup>

Otro estudio fue el realizado con la población de los indios Pima de Norteamérica, en donde hay una alta incidencia de diabetes. Los bebés con bajo peso al nacimiento mostraron mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2, al igual que los bebés de mayor peso al nacimiento. Sin embargo, éstos últimos se asocian al desarrollo de diabetes gestacional de la madre.<sup>4,14</sup>

Cerca de trece millones de personas de la población mexicano-americana, presenta diabetes tipo 2. Entre los factores que colocan a esta población en tan alto riesgo de padecer esta enfermedad se encuentran la obesidad, los hábitos alimenticios, el estrés emocional y el estilo de vida sedentario. A partir de la Segunda Guerra Mundial, los mexicanos-americanos al igual que los indios Pima americanos, tendieron a modificar la preparación de sus platillos nativos, sustituyendo alimentos tradicionales bajos en el contenido de lípidos y altos en hidratos de carbono como el frijol y el maíz, por alimentos con alto contenido de hidratos de carbono simples y lípidos, los cuales se encuentran en la mayoría de las comidas ya preparadas para su venta. Por otro lado, las poblaciones urbanas son mucho más sedentarias que las rurales. Hasta la Segunda Guerra Mundial, la población mexicano-americana era rural. En la actualidad más del 80% de la población es urbana y por lo tanto, mucho más sedentaria y propensa al desarrollo de obesidad.<sup>15,16</sup>

Alrededor del 1 al 3% de las mujeres muestran alguna modificación en la función de glucosa durante el embarazo, pero algunos grupos étnicos

como los Indios Pima del desierto de Sonora, en la frontera con Estados Unidos, presentan alta incidencia de diabetes tipo 2. El 70% de ésta población, cuyo ambiente intrauterino presentó alteraciones en las concentraciones de glucosa, ha desarrollado diabetes entre los 26 y 35 años de edad.<sup>15</sup> La prevalencia de intolerancia a la glucosa, de diabetes tipo 2 y diabetes gestacional es mucho más alta en hijos de mujeres que presentaron diabetes durante su embarazo, que en hijos cuyas madres presentaron diabetes únicamente después de la gestación.<sup>8</sup>

Probablemente, la predisposición al desarrollo de diabetes que presentan los Indios Pima del suroeste de Estados Unidos y el norte de México, este controlada por factores ambientales además de los genéticos. El ambiente intrauterino en el cual el feto se desarrolla claramente juega un papel mucho más importante que la herencia genética.

Las experiencias intrauterinas subóptimas pueden afectar permanentemente el crecimiento y desarrollo materno, alterando su metabolismo de tal forma que provee un ambiente intrauterino adverso para sus propios bebés. Esta explicación sugiere un mecanismo por el cual los efectos de la programación fetal podrían permanecer por varias generaciones. Los efectos transgeneracionales de la programación fetal pueden explicarse con un modelo propuesto en la Figura 1. La exposición materna al ambiente adverso resulta en la alteración del crecimiento y desarrollo de la futura primera generación, lo cual origina cambios fisiológicos, metabólicos y endócrinos y la programación del feto. Estos cambios alteran el desarrollo fetal de la segunda generación, continúe o no la alteración del ambiente intrauterino, por lo que permanece un ciclo de efectos transgeneracionales de la programación fetal.

## MECANISMOS NO GENÓMICOS

La interacción de los factores genéticos y ambientales es importante durante nuestro desarrollo intrauterino. Cualquier impacto de los efectos transgeneracionales de la programación fetal resultarán de la interacción de los genes y del ambiente pre- y postnatal, ya que esta interacción ocasiona alteraciones de la expresión génica como consecuencia a la respuesta a los cambios ambientales. Los efectos serán diferentes dependiendo de la población que se trate.<sup>4,10</sup>

Existe evidencia experimental que indica que los mecanismos por los cuales los efectos de la programación del desarrollo pueden trascender a través de las generaciones no necesariamente involucran cambios genéticos.<sup>9,10,17,18</sup> Uno de estos mecanismos es la alteración del crecimiento materno. Esto se observa claramente en los efectos transgeneracionales del "Invierno Hambriento Holandés". Las mujeres que nacieron durante la hambruna y que fueron desnutridas durante su vida fetal, conservaron menor tamaño corporal hasta su vida adulta, por lo que fueron más propensas a tener bebés con retardo en el crecimiento intrauterino.<sup>7</sup>

Por otro lado, es evidente que la diabetes puede ser transmitida por herencia genética. Sin embargo, también el ambiente intrauterino de una madre diabética influye en el desarrollo fetal, incluso cuando no hay una predisposición genética para contraer diabetes.<sup>8,14,17</sup> La transmisión intrauterina de la diabetes es otro mecanismo no genómico de los efectos transgeneracionales de la programación fetal. Las alteraciones en el metabolismo de glucosa, inducidas por la desnutrición fetal y que resultan en intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina en la vida adulta, predisponen al desarrollo de diabetes gestacional. Esta diabetes gestacional genera adaptaciones ambientales al embrión como cambios en la secreción de insulina por el páncreas y en la sensibilidad a la acción de la insulina, lo que a la vez predispone a la siguiente generación a desarrollar intolerancia a la glucosa en la vida adulta.<sup>8,23</sup> Es mediante este mecanismo que la diabetes pasa de una generación a otra.

## ESTUDIOS CON ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

El uso de animales de experimentación dentro del estudio de la programación del desarrollo a través de generaciones, nos ayuda a poder controlar los factores ambientales que constantemente cambian durante los estudios epidemiológicos humanos.

Estudios con ratas de experimentación han mostrado que la desnutrición materna o la exposición prenatal a glucocorticoides en varias generaciones, pueden tener efectos transgeneracionales en el crecimiento de las crías.<sup>9,20</sup>

En un estudio en donde se alimentaron ratas de experimentación con dieta deficiente en el contenido de proteína durante 12 generaciones, se observó que el retardo en el crecimiento fetal iba en aumento con el paso de las generaciones.

Cuando estas ratas fueron alimentadas con dieta normal con mayor contenido de proteína, tardaron tres generaciones en recuperar su crecimiento y desarrollo normal. El estudio demostró que la ingesta de dieta hipoproteínica durante la gestación de la rata por doce generaciones, produce bajo peso al nacimiento de las crías, efecto que se amplifica con el paso de las generaciones.<sup>20</sup>

En estudios recientes con animales de experimentación se ha observado otro efecto transgeneracional de la programación fetal. La desnutrición fetal puede producir efectos adversos en el metabolismo de glucosa de las crías de la segunda generación, lo que ocasiona que sean más propensas al desarrollo de enfermedades como hipertensión, obesidad y diabetes en la vida adulta. Estos efectos son diferentes dependiendo del sexo y de la etapa pre- y/o postnatal del desarrollo en la que se presente una condición adversa como la desnutrición.<sup>9,17,19,21</sup>

La ingesta de dietas hipoproteínicas durante el desarrollo intrauterino resulta en cambios metabólicos permanentes del hígado y del páncreas fetal y se ha observado que este efecto continua presentándose en las siguientes generaciones.<sup>17,18,21</sup> La desnutrición materna durante la gestación o el desarrollo de diabetes gestacional en ratas repercute en la estructura y función del páncreas lo cual trasciende a través de generaciones.

## CONCLUSIÓN

La programación del desarrollo es una disciplina en la que se estudia la interacción del ambiente con la nutrición. Su estudio será importante para entender los mecanismos biológicos por los que se podrá mejorar la calidad de vida intrauterina y la salud en la vida adulta. El mantener una buena nutrición antes, durante y después del embarazo protegerá la salud, no sólo de nuestros hijos sino de nuestros nietos y bisnietos.

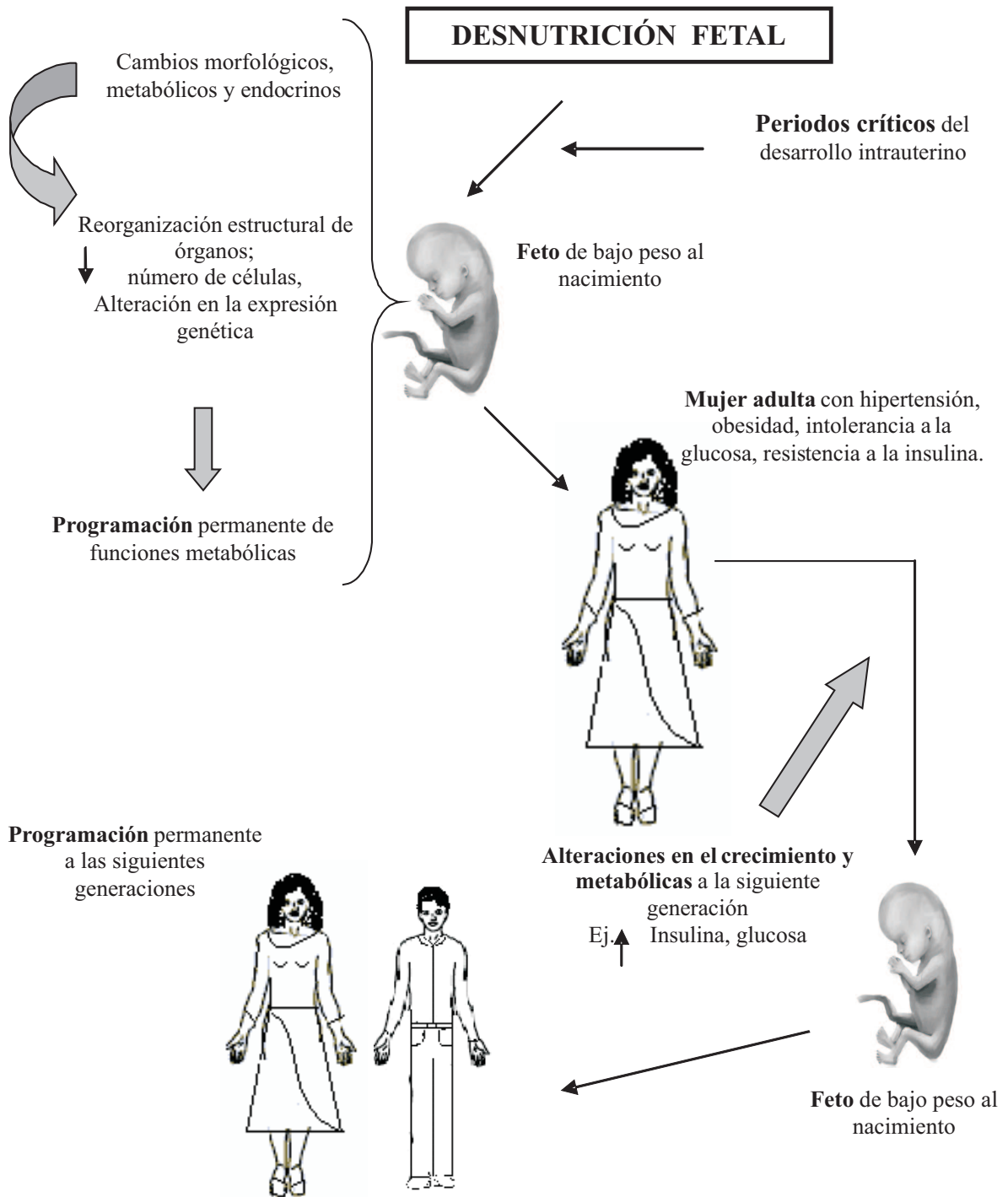


Fig. 1. Modelo propuesto para la programación transgeneracional

Bibliografía:

- 1.- Mahan, K y Escott-Stump, S. Nutrición y Dietoterapia de Krause. 2001. México, D.F. Mc Graw Hill Interamericana. 181-259.
- 2.- Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000, 71(5 Suppl):1344S-52S
- 3.- Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998 128:104S-406S.
- 4.- Barker, DJP. Mothers, Babies and health in Later Life. 1998. London: Churchill Livingstone.
- 5.- Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN. Programming of intermediary metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2001, 185(1-2):81-91.
- 6.- Ozanne SE. Metabolic programming in animals. *Br Med Bull*. 2001;60:143-52.
- 7.- Nathanielsz, PW. Life in the womb: The origin of health and disease. 1999 Ithaca, NY. Promethean Press.
- 8.- Aerts L, Van Assche FA. Intra-uterine transmission of disease. *Placenta*. 2003, 24(10):905-11.
- 9.- Drake AJ, Walker BR, Seckl JR. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005, 288(1):R34-8.
- 10.- Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol* 2004, 180(1):1-16.
- 11.- Klebanoff MA, Schulsinger C, Mednick BR, Secher NJ. Preterm and small-for-gestational-age birth across generations. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 176(3):521-6.
- 12.- Ramakrishnan U, Martorell R, Schroeder DG, Flores R. Role of intergenerational effects on linear growth. *J Nutr* 1999, 129(2S Suppl):544S-549S.
- 13.- Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2001, 185(1-2):93-8.
- 14.- Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002, 13(9):368-73.
- 15.- Fall CH. Non-industrialised countries and affluence. *Br Med Bull* 2001;60:33-50.
- 16.- Urdaneta M.A. El problema de la diabetes mellitus tipo II en la población mexicano-americana. *Cuad Nutr* 2000, 23(4): 461-463.
- 17.- Martin JF, Johnston CS, Han CT, Benyshek DC. Nutritional origins of insulin resistance: a rat model for diabetes-prone human populations. *J Nutr* 2000, 130(4):741-4.
- 18.- Reusens B, Remacle C. Intergenerational effect of an adverse intrauterine environment on perturbation of glucose metabolism. *Twin Res* 2001,4(5):406-11.
- 19.- Barker DJP. The malnourished baby and infant. *Br Med Bull* 2001,60;69-88.
- 20.- Stewart RJ, Preece RF, Sheppard HG. Twelve generations of marginal protein deficiency. *Br J Nutr* 1975, 33(2):233-53.
- 21.- Zambrano E, Martínez-Samayoa PM, Bautista CJ, Deas M, Guillen L., Rodríguez-Gonzalez GL, Guzmán C, Larrea F, Nathanielsz P. 2005. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *J Physiol* 566:225-236.
- 22.- Zambrano E, Bautista CJ, Deas M, Martínez-Samayoa PM, González-Zamorano M, Ledesma H, Morales J, Larrea F, Nathanielsz PW. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex and window of exposure specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin. *J Physiol*. 2006, 571(Pt1): 221-230.
- 23.- Holness M, Langdown ML, Sudgen MC. Early-life programming of susceptibility to dysregulation of glucose metabolism and the development of Type 2 diabetes mellitus. *Biochem J* 2000, 349; 657-665.

## ¿Quién fue...? Dra. Julieta Calderón Gené de Laguna

\* Dr. Mario Zambrano González

Para el médico embebido en otras áreas de la medicina puede no despertar algún recuerdo el nombre de la Dra. Calderón, pero para quienes en Latinoamérica, particularmente en México se dedican a la prevención, diagnóstico y manejo del cáncer cervicouterino, genera respeto y reverencia. Particularmente quienes tuvieron la oportunidad de ser sus alumnos.

La Dra. Julieta Calderón Gené, nació en San José de Costa Rica donde vivió su infancia y primera juventud. Su inquietud intelectual, cosa rara en una mujer para esos años, la llevó a Madrid en 1935, a estudiar el Bachiller en Ciencias, y posteriormente a Barcelona donde cursó el Pre Médico. Los acontecimientos políticos de esos años en España, la obligaron a radicarse en la ciudad de México, y en 1937 ingresa a la Escuela Nacional de Medicina. En esta época conoce al Dr. José Laguna García con quien contrajo nupcias. Ambos consiguieron coordinar sus actividades familiares y profesionales de modo que, a más de formar una hermosa familia, se convirtieron en ilustres personalidades de la medicina en nuestro país, aportando, cada uno en su terreno muy valiosos avances.

La Dra. Calderón, ahora también conocida como la Dra. Laguna continuó con su preparación en el Memorial Hospital de Boston en el área de oncología ginecológica y fue asistente en el laboratorio de citología de los Doctores Koss y Papanicolaou. De regreso en México, trae consigo estos métodos y en 1949 funda en el antiguo Instituto Nacional de Cancerología y en el Hospital de la Mujer, los primeros laboratorios de citología en América Latina, con lo que se inicia la detección oportuna de cáncer. Más tarde lo hará también en el Hospital Juárez y en el Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE, donde fue jefa del servicio por 27 años, hasta 1990.

Entre otros muchos logros, fue fundadora de la Academia Internacional de Citología, Presidenta de la Sociedad Latinoamericana de Citología y fundadora y primera Presidenta de la Asociación Mexicana de Citología Exfoliativa. En 1965 se convirtió en una de las primeras mujeres en ingresar a la Academia Mexicana de Medicina. Como docente fue profesora de radiología, ginecología y obstetricia, oncología y participó en innumerables cursos, seminarios y congresos como magnífica ponente. Muchas fueron sus publicaciones y dirigió múltiples tesis en el terreno de la citología no solo cervicouterina sino pulmonar, pleural y gástrica. En 1978 fue nombrada Directora de la Lucha contra el Cáncer en la Secretaría de Salubridad y Asistencia donde le dio un enorme impulso y la descentralizó, con lo que logró una amplia cobertura nacional y su consecuente impacto. Entre las distinciones de que fue objeto, se le designó la Mujer del Año en 1986.

Después de una fructífera existencia, el 3 de febrero del 2001, la vida le pone un punto final a su obra que no abandonó hasta el último suspiro.

(Tomado con autorización de la Semblanza que la Dra. Ma. Teresa Cisneros de Cárdenas, Médica citóloga, Consejera Médica de la Asociación Mexicana de lucha contra el Cáncer, ex subdirectora de Prevención y Control del Cáncer de la Secretaría de Salud y alumna de la Dra. Calderón, leyera en su homenaje el 4 de julio del 2001)

\* *Profesor de Técnica Quirúrgica y Coloproctología de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" de la Universidad del Noreste.*



---

## “Und so weiter...”

\* Dr. Horacio Chivacuán Martínez”

### El Último Recital de Nathan Milstein

En su dilatada existencia física (1903-1992) Nathan Milstein tuvo una carrera de un poco más de siete décadas que por desgracia terminó prematuramente a los 82 años, esto puede parecer exagerado pero, después de todo Horzowsky tocó el piano casi hasta su muerte a los 101 años de edad. Milstein fue sin discusión y sans tache et sans reproche uno de los violinistas más destacados del siglo que le tocó vivir. Contemporáneo de Heifetz y una galaxia de excelsos violinistas, mantuvo una integridad y personalidad distintivas hasta el final. En el crepúsculo de su vida accedió a filmar dos recitales en el Berwaldhallen de Estocolmo, por desgracia sufrió una lesión en la mano izquierda poco antes y con comprensible angustia pidió retrasar las fechas o al menos cancelar uno de los recitales. Esto último no fue posible y le obligó a cambiar la digitación de las obras, algo que de cualquier forma había hecho muchas veces a lo largo de su carera. Pero el primer recital lo dejó profundamente insatisfecho y exigió que no se hiciera pública la grabación.

Para fortuna nuestra el 17 de junio de 1986, Milstein tocó lo que sería su Schwanengesang (El Canto del Cisne) con impoluta perfección y profundo sentimiento. Mientras escribo estas líneas escucho su interpretación de la Sonata Kreutzer de Beethoven con una fogosidad que envidiarían muchos violinistas jóvenes y que sólo compite en mi memoria con aquella mágica ocasión en que Hermilo Novelo y Violina Stoyanova alcanzaron la fugaz y elusiva perfección en esta ciudad. El resto del programa de Milstein incluía Bach, Händel, Sarasate, Prokofiev, Tchaikovsky, Paganini y Liszt... ¡Ah ese Liszt!, la Consolation No. 3 en una transcripción del intérprete no podía haber sido un mejor final para un artista tan grande. Poco después de esta afortunada ejecución, nuestro héroe sufrió otra lesión que definitivamente terminó en forma efectiva con su carrera. Sin embargo, a pesar de la desgracia, se cumplió el deseo del artista de legar a la posteridad un testimonio digno de su grandeza que podemos disfrutar con los últimos avances de la ciencia de la grabación en una actuación en vivo de uno de los más grandes músicos de nuestro tiempo. Deo gratia.

\* Anestesiólogo, Beneficencia Española de Tampico.

