

Ginecología

Nº 5

Luis Javier Ramírez Robles
Guadalajara, México
Pág. 1



Gravedad del hidrops fetal por hemólisis Rh asociado con los resultados perinatales en transfusiones intrauterinas

Matthew Anderson
Houston, Texas, EE.UU.
Pág. 5



Evaluación de la metastasectomía pulmonar para el tratamiento de los sarcomas ginecológicos

Renata Saucedo
México DF, México
Pág. 8



La lactancia prolongada se relaciona con menores niveles de leptina en las mujeres con diabetes mellitus gestacional previa

Gravedad del hidrops fetal por hemólisis Rh asociado con los resultados perinatales en transfusiones intrauterinas

Severe fetal hydrops in Rh hemolysis associated with perinatal results after intrauterine transfusions

Luis Javier Ramírez Robles

Ginecoobstetra, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, México

Guillermo Gómez Partida, Ginecoobstetra, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

Leonora Velázquez Gómez, Ginecoobstetra, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

Susana Valencia Santoyo, Ginecoobstetra, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

Ana Bertha Zavalza Gómez, Doctora en Ciencias, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

Abstract

Objective: To evaluate the degree of fetal hydrops in maternal RhD alloimmunization and effects on perinatal outcome after intrauterine transfusion. **Methods:** A retrospective, cross-sectional study over a 21-year period of 150 fetuses and 531 intrauterine transfusions, all of which demonstrated severe disease, with hydrops present in 67 (45%) cases. A classification was made according to the ultrasonographic findings at the first transfusion into mild or severe hydrops. We studied secondary variables such as hematocrit and hemoglobin levels, gestational age, number of transfusions, the overall fetal procedure-related complication rate and neonatal conditions. **Results:** This report comprises a total of 123 (82%) live-born. The overall survival rate in relation to the absence of hydrops before intrauterine transfusion in fetuses with mild hydrops was 76%, and 52% in cases of severe hydrops. Intrauterine reversal of hydrops was demonstrated in 81% of fetuses with mild hydrops and 30% with severe hydrops. Better neonatal conditions like Apgar scores at 5 minutes and birth weight were more frequently observed in mild or negative hydrops. **Conclusion:** Survival rates for fetuses are different in those with hydrops and the degree of fetal hydrops is important in predicting poor prognoses.

Key words: Rh alloimmunization, fetal hydrops, perinatal outcome

Resumen

Objetivo: Evaluar el grado de gravedad del hidrops fetal por isoimmunización materna Rh(D) y su repercusión sobre el resultado perinatal en una serie de casos de transfusión intrauterina. **Material y método:** Análisis retrospectivo, analítico y transversal de 150 fetos que recibieron 531 transfusiones intrauterinas en un período de 21 años. Todos presentaban un proceso evolutivo de gravedad y la presencia de hidrops previo al tratamiento se demostró en 67 fetos (45%), los cuales se clasificaron, de acuerdo con los hallazgos ultrasonográficos, como portadores de hidrops moderado o de hidrops grave. Las variables incluyeron edad gestacional, niveles de hemoglobina y hematocrito, número de transfusiones, tasas de supervivencia, la mortalidad acaecida por el procedimiento y las condiciones neonatales y evolutivas de los homigénitos. **Resultados:** Hubo 123 nacidos vivos (82%). Cuando no existió hidrops al inicio de la primera transfusión, la supervivencia global de los fetos que se presentaron con hidrops moderado fue del 76%, en tanto que los casos con hidrops grave fueron 52%. La reversión intrauterina del hidrops se documentó en el 81% de los fetos con hidrops moderado y en el 30% de aquellos con hidrops grave. La pérdida fetal como complicación durante el procedimiento fue baja. Condiciones neonatales pronósticas como el puntaje de Apgar a los 5 minutos y el peso obtenido fueron más favorables entre los fetos sin hidrops o con hidrops moderado que en los grados graves de afección hidrópica. **Conclusiones:** La calificación del grado de gravedad del hidrops que se diagnostica antes del evento de transfusión intrauterina es importante pues establece diferencias de pronóstico en la morbimortalidad perinatal. Los elementos esenciales para condicionar mejores resultados se centran en la captación temprana de los casos, idealmente cuando aún no se ha presentado el hidrops o al menos cuando éste es moderado, así como en el envío oportuno a centros de referencia especializados.

Palabras clave: isoimmunización Rh, hidrops fetal, pronóstico perinatal

Introducción


La enfermedad hemolítica del feto y del neonato fue durante siglos de gran impacto en la morbimortalidad perinatal.¹ Su descripción a través de la historia y el progresivo esclarecimiento de su causa hasta alcanzar finalmente niveles de prevención son realmente pasajes fascinantes de la medicina universal. El abordaje de los casos gravemente

afectados por isoimmunización RhD mediante transfusión intrauterina iniciado por Liley en 1963, se considera el primer evento de un tratamiento directo del feto que logra disminuir el pronóstico sombrío de estos casos. La introducción del ultrasonido en el diagnóstico y en el mismo procedimiento terapéutico constituyó un avance decisivo para mejorar los resultados y posibilitó variantes en la técnica, como el abordaje intravascular, ya fuera umbilical o intrafetal, permitiendo una vía más directa y rápida para lograr revertir casos de afección grave con presencia de hidrops.² Asimismo, el hidrops ha sido considerado como un signo terminal en la fisiopatología fetal hemolítica.

La transfusión intrauterina ha demostrado revertir el hidrops y mejorar sustancialmente las tasas

de supervivencia, pero el análisis comparativo de resultados entre diversos autores o instituciones es controvertido, ya que se pueden enumerar múltiples factores que pueden sesgarlo, entre los que se citan edades de gestación diferente al inicio del tratamiento, tipo y número de transfusiones, así como estado evolutivo de la enfermedad en cada caso, y aun aspectos no plenamente reconocidos, como la respuesta individual a la anemia.³ Existe un consenso de que el pronóstico fetal y neonatal depende en gran medida de la presencia o ausencia de hidrops en el momento del diagnóstico, variable que ha sido consignada para los resultados perinatales; sin embargo, la definición precisa de hidrops en diferentes épocas y autores ha sido incompleta o irregular y son pocos los que han

Enviar correspondencia a: Luis Javier Ramírez Robles, Instituto Mexicano del Seguro Social, 44600, Guadalajara, México
lujram@hotmail.com.mx

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

analizado el grado de gravedad del hidrops como un factor de valor estadístico y de trascendencia epidemiológica. En nuestra experiencia y la de otros autores, la gravedad del hidrops condiciona por sí misma el pronóstico perinatal y su definición puede ser trascendente para el proceso predictivo de la enfermedad hemolítica.

El presente estudio tuvo como objetivo primario investigar si la gradación de un signo fisiopatológico importante, como lo es el hidrops, es significativa en relación con otros parámetros tradicionalmente utilizados como variables pronósticas, y si esta información coadyuva a una evaluación más precisa de los casos.

Material y métodos

El Servicio de Medicina Materno Fetal, a través de su Clínica de Isoinmunización en el Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara, México, es un centro de referencia para casos de hemólisis aloinmune desde el año 1967. Una serie de casos de 531 transfusiones realizadas a fetos con anemia evolutiva grave y riesgo de morbimortalidad fue descrita en una publicación previa de los autores.⁴ En el presente estudio, un total de 150 fetos fueron tratados con transfusión intrauterina por isoimmunización RhD. Existió un embarazo gemelar con un solo feto transfundido, ya que el segundo fue RhD negativo y, obviamente, no afectado. Se seleccionaron 67 (45%) que presentaban hidrops antes de la primera transfusión, documentado por signos ultrasonográficos referidos como ascitis, edema tegumentario generalizado, hidropericardio o hidrotórax. La ascitis y el hidropericardio han sido considerados signos tempranos de hidrops, aunque su reconocimiento en estadio inicial puede ser variable y dependiente de la experiencia del personal que realiza el ultrasonido.⁵

Tradicionalmente, se ha definido hidrops sólo cuando se presenta colección de líquido en dos o más cavidades; sin embargo, en opinión de los autores y según lo consignado por otros, la definición anterior no ha correlacionado con la gravedad en cada caso, por lo que poco se conoce sobre la influencia en la gravedad del hidrops como parámetro para establecer un pronóstico en su reversión y el resultado perinatal. Nuestras observaciones son acordes

con lo mencionado por Van Kamp y col.⁶ en una de las más grandes series de casos de transfusión intrauterina por un solo equipo médico, en lo referente a que en la enfermedad hemolítica aloinmune, la ascitis es el primer signo y generalmente el único en manifestarse durante un tiempo prolongado, por lo que, siguiendo una metodología de clasificación y análisis previamente informada,⁷ se categorizaron a los fetos en dos grupos de análisis en función del grado de ascitis. Se definió hidrops temprano o moderado cuando se presentó un borde o anillo de líquido circulando sobre el contenido abdominal, con presencia de hidrotórax o sin ella. Definimos hidrops grave cuando se consignó un gran volumen de ascitis con asas intestinales u órganos abdominales flotando libremente en él, con edema tegumentario o no, derrame pleural o hidropericardio. En el contexto anterior y de acuerdo con los datos clínicos consignados en el expediente de cada feto, establecimos dos grupos de casos: fetos con hidrops moderado y fetos con hidrops grave. El propósito esencial del trabajo fue verificar la relación entre la gravedad del hidrops y el resultado fetal y neonatal. También se estudiaron otros aspectos secundarios, como edad gestacional, número de transfusiones y valores de hemoglobina y hematocrito previos al procedimiento y al momento del nacimiento, así como la reversión o no del hidrops después de la primera transfusión y la mortalidad debida al evento transfusional.

Para el análisis estadístico, el resultado descriptivo de las variables se presenta como mediana y rango para variables continuas, y en tablas de frecuencias y porcentaje para las cualitativas. Se utilizó las pruebas de Kruskal-Wallis y de la *U* de Mann-Whitney para la comparación entre los grupos y la prueba exacta de Fisher para comparar proporciones. Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado significativo.

Antes de la intervención recibimos un consentimiento bajo información firmado por cada paciente y el trabajo fue registrado en el comité local de investigación del hospital.

Resultados

De una serie de 150 fetos transfundidos se presentaron 67 (44.7%) con hidrops al inicio del tratamiento, de los cuales 21 (31.3%) se clasificaron con hidrops moderado y 46 (68.7%) con hidrops grave.

Los valores de hemoglobina y hematocrito, que reflejarían la gravedad del cuadro anémico, no presentaron diferencias significativas entre los fetos con hidrops moderado o grave previo a la primera transfusión, pero sí se hallaron diferencias significativas entre los valores sanguíneos de ambos grupos de hidrops en relación con fetos que no lo presentaron. Asimismo, no hubo diferencias en relación con la edad gestacional o el número de transfusiones efectuadas.

Las características de los fetos transfundidos se muestran en la Tabla 1.

La supervivencia global para los fetos con hidrops fue del 59.7% (40/67), mientras que fue del 87.9% (73/150) en fetos sin hidrops. De los fetos con hidrops moderado, 76.1% (16/21) sobrevivieron, mientras que en los casos con hidrops grave lo hicieron un 52.2%. No obstante, sí se observó diferencia entre el total de hidrops ($n = 67$) y los que no lo demostraron ($n = 83$), tal como se puede observar en la Tabla 2.

Al nacimiento de los fetos no se encontraron diferencias en cuanto a la edad gestacional (de acuerdo con el método de Capurro) obtenida entre los grupos de hidrops moderado y grave, pero sí se encontró significación estadística, con una edad mayor en el grupo de fetos sin hidrops (36 semanas) que en los de hidrops grave (32.5 semanas) ($p < 0.001$). Si bien las cifras de hemoglobina y hematocrito no reflejaron diferencias, el puntaje de Apgar a los 5 minutos fue mayor en el grupo sin hidrops e hidrops moderado ($p = 0.001$ y $p = 0.003$, respectivamente) en relación con los que presentaron hidrops grave. El peso al nacer fue mayor en los casos sin hidrops que en los de hidrops grave ($p < 0.001$). Respecto de la implementación de procedimientos neonatales para mejorar la anemia y disminuir la hemólisis, como la transfusión simple, no hubo diferencias entre los grupos sin hidrops, hidrops moderado y grave. No fue así con la exsanguinotransfusión, la cual se requirió en un mayor número de casos con hidrops grave (32.6%; 15/46) en comparación con el grupo sin hidrops (4.8%; 4/83); asimismo, se observó diferencia entre fetos con hidrops moderado y fetos no hidróticos. Las características de todos los recién nacidos vivos y su manejo neonatal están enumerados en la Tabla 3.

Existió reversión intrauterina del hidrops en el 73.1% (49/67) de todos los fetos hidróticos. El 80.9% (17/21) de los casos de hidrops moderado presentaron reversión, con una supervivencia del 94.1%, a diferencia de la reversión lograda en los fetos con hidrops grave, del 69.5% (32/46), con una supervivencia del 71.8%. En nuestra serie, a pesar del tratamiento, el hidrops persistió en 14 de los fetos con la afección grave, y de estos, 11 fueron óbitos, dos fallecieron en el período neonatal y sólo uno sobrevivió. En cuatro casos de hidrops moderado no hubo reversión, tres de los cuales fueron óbitos y uno falleció en el período neonatal.

Conclusiones

En nuestra serie se encontró una alta proporción de hidrops antes de iniciar la primera transfusión (44.7%; 67/150), de los cuales el 68.6% (46/67) fueron casos de hidrops; los aspectos anteriores varían con respecto a lo informado por otros autores y pueden constituir un factor que repercute en los resultados perinatales. La alta incidencia de hidrops también refleja, de alguna manera, fallas en la detección de los factores de riesgo para la enfermedad hemolítica fetal y neonatal, lo que, en consecuencia, lleva a un diagnóstico y una derivación tardíos a centros de atención especializada.

En nuestro trabajo, la técnica de transfusión fue tanto intraperitoneal como intravascular, ya fuera esta última umbilical o intrafetal vascular hepática. En 41 casos decidimos, de acuerdo con las condiciones clínicas y para mejorar el resultado, llevar a cabo técnicas combinadas en un mismo evento, aunque se contabilizó como procedimiento transfusional único, de acuerdo con la vía donde se depósito el mayor volumen vascular; de esta forma, la vía intraperitoneal fue la complementaria para reserva, siguiendo lo sugerido por algunos autores. En nuestra serie, de acuerdo con las diferencias en la técnica utilizada, no es posible realizar una comparación idónea para esta variable.

La mortalidad fetal directamente relacionada con la transfusión, definida como la suscitada durante el procedimiento o dentro de las 24 horas siguientes, fue del 7% (10 casos), lo que da por resultado una tasa de mortalidad global por transfusión del 1.9% (10/531). Estos resultados son similares a los informados por

Tabla 1. Características de 150 fetos tratados con transfusión intrauterina.

	Hidrops		
	Negativo	Moderado	Grave
	n = 83	n = 21	n = 46
Edad gestacional* (semanas)	24.0 (18-36)	25.0 (18-34)	26.5 (19-34)
Hematocrito* (%)	25.5 ¶¶ (15.9-37.2)	17.7 ¶¶ (8.7-31.5)	13.5 & (4.8-34.2)
Hemoglobina* (g/dl)	8.5 ¶¶ (5.3-11.4)	5.9 ¶¶ (2.9-10.5)	4.5 & (1.6-8.5)
N° transfusiones intrauterinas	4 (1-9)	3.0 (1-7)	3 (1-7)

*Valores medidos en la primera transfusión

Los datos en mediana (rangos)

¶¶ p < 0.001

& p < 0.001

Tabla 2. Tasa de supervivencia de 150 fetos después del tratamiento con transfusión intrauterina.

	Hidrops			
	Total n = 67	Moderado n = 21	Grave n = 46	Negativo n = 83
Supervivencia (%)	40 * (59.7)	16 (76.2)	24 (52.2)	73 * (88.0)
Óbitos (%)	20 (29.9)	4 (19.0)	16 (34.8)	7 (8.4)
Muerte neonatal (%)	7 † (10.4)	1 (4.8)	6 (13.0)	3 † (3.6)

*p < 0.001

†p < 0.001

Prueba exacta de Fisher

Tabla 3. Características al nacimiento de 150 fetos tratados con transfusión intrauterina.

	Hidrops		
	Negativo	Moderado	Grave
	n = 83	n = 21	n = 46
Edad gestacional (semanas)	# 36.0 (22-38)	36.0 (22-37)	# 32.5 (19-38)
Hematocrito (%)	42.1 (17-60)	42.9 (31-57)	39.5 (18-54)
Hemoglobina (g/dl)	13.0 (5-20)	13.0 (10-18)	12.7 (6-18)
Puntuación de Apgar a los 5 minutos	# 8.0 (0-10)	§ 8.0 (0-9)	# § 7.0 (0-9)
Peso (g)	& § 2700 (800-3800)	§ 2750 (1000-3400)	& 2048 (800-500)
Transfusión simple	14 (17)	3 (14)	4 (9)
Exsanguinotransfusión	¶¶ & 4 (5)	¶¶ 6 (29)	& 15 (33)

Datos en mediana (rango)

p < 0.001

§ p = 0.003

& p < 0.001

¶¶ p = 0.004

otros autores y por Van Kamp, y no se correlacionaron con el evento de hidrops.

La tasa de supervivencia promedio en los fetos sin hidrops en nuestra serie fue significativamente mayor (88%; 73/150) que la de los fetos con hidrops (59.7%; 40/67). Observamos reversión intrauterina del hidrops en el 80.9% de los fetos con hidrops moderado, con una supervivencia del 94.1%, mientras que en aquellos con hidrops grave, la reversión se presentó en 69.5% de los casos, con una supervivencia del 71.8%.

El tratamiento intrauterino en la enfermedad hemolítica por isoimmunización Rh ha representado un avance notable para disminuir su mortalidad y morbilidad. Antes de la introducción del ultrasonido, las tasas de supervivencia alcanzaban entre el 20% y el 60%. Los progresos en las técnicas de imágenes ecográficas, el muestreo sanguíneo pretransfusión y postransfusión, la parálisis o la sedación fetal y las mejoras técnicas,

como la vía intravascular, han generado publicaciones de series de casos con hidrops y supervivencia desde un 70% hasta más de un 90%. Sin embargo, en la mayoría no hay una clara definición del término y frecuentemente sólo se menciona "hidrops", "algún grado de hidrops" o se genera confusión al describir fetos con "ascitis/hidrops" como condiciones similares.^{8,9}

Observamos diferencia en la edad gestacional al nacimiento entre fetos con hidrops grave y aquellos que no lo presentaban. No se verificaron diferencias en cuanto al número de transfusiones intrauterinas en los grupos con hidrops y sin hidrops. Existió respuesta favorable en el tratamiento de la anemia al comparar las cifras previas a la primera transfusión con las obtenidas al nacimiento. Nuestro estudio confirma que un pronóstico desfavorable, a pesar del tratamiento adecuado del feto con hidrops, se explica primordialmente por el índice de

supervivencia más bajo en los casos de hidrops grave, y que la supervivencia de fetos con hidrops precoz o moderado es comparable con la del feto con anemia grave, aun sin hidrops. De igual manera, un pronóstico favorable puede esperarse después de la reversión del hidrops. Por otro lado, los fetos con hidrops grave tienen mayor posibilidad de no revertirlo pese al tratamiento instituido. Sin embargo, no podemos dejar de señalar que existen muchas otras condicionantes que influyen en el resultado perinatal y

que es extremadamente difícil homogeneizar datos para un análisis comparativo de resultados, como grado de isoimmunización materna, complicaciones inesperadas en la evolución gestacional, diferentes técnicas en el procedimiento transfusional, aspectos de prematuridad, manejo neonatal, etcétera.¹⁰⁻¹³ Se ha demostrado que el tratamiento efectivo de los fetos gravemente afectados, en especial con hidrops, repercute en el pronóstico satisfactorio del neurodesarrollo a largo plazo.¹⁴⁻¹⁶

Nuestros datos confirman que la tipificación del grado de ascitis explica por sí misma diferencias en el resultado perinatal, y que el hallazgo de hidrops grave indica la necesidad de unificar criterios de detección temprana. La prevalencia de la enfermedad hemolítica fetal y neonatal en sistemas sanguíneos aún se mantendrá,¹⁷ por lo que se impone promover centros regionales o nacionales para su canalización y tratamiento óptimo, lo que permitiría mantener experiencia en el manejo multidisciplinario y complejo de estos casos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Autoevaluación del artículo

La transfusión intrauterina ha demostrado revertir el hidrops y mejorar sustancialmente las tasas de supervivencia, pero el análisis comparativo de resultados entre diversos autores o instituciones es controvertido, ya que se pueden enumerar múltiples factores que pueden sesgarlo.

¿Qué variables pueden sesgar los resultados de la terapia transfusional intrauterina para la reversión del hidrops?

A, Las diferencias en la edad gestacional; B, La cantidad de transfusiones; C, El estado evolutivo de la enfermedad; D, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/129029

Cómo citar este artículo: Ramírez Robles LJ, Gómez Partida G, Velázquez Gómez L, Valencia Santoyo S, Zavalza Gómez AB. Gravedad del hidrops fetal por hemólisis Rh asociado con los resultados perinatales en transfusiones intrauterinas. Artículos Originales Ginecología 5:1-4, Ago 2016.

How to cite this article: Ramírez Robles LJ, Gómez Partida G, Velázquez Gómez L, Valencia Santoyo S, Zavalza Gómez AB. Severe fetal hydrops in Rh hemolysis associated with perinatal results after intrauterine transfusions. Artículos Originales Ginecología 5:1-4, Ago 2016.

Bibliografía

- Liley H. Rescue in inner space: management of Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 131:340-342, 1997.
- Moise KJ Jr. Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* Jul 112(1):164-76, 2008.
- Moise KJ Jr. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: Creasy EK, Resnik R. *Maternal-fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th. Edition. Philadelphia, WB Saunders, pp. 477-503, 2008.
- Ramírez Robles LJ, Gómez Partida G, Guevara Rubio G, Velázquez Gómez L. Transfusión intrauterina en aloimmunización RhD en México, 1987-2008. *Ginecol Obstet Mex* 78(9):469-477, 2010.
- Van Kamp IL, Klumper FJ, Baccum RS, y col. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 185(3):668-73, 2001.
- Van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman Rh, y col. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83(8):731-7, 2004.
- Whitecar PW, Moise KJ Jr. Sonographic methods to detect fetal anemia in red blood cell alloimmunization. *Obstet Gynecol Surv* 55:240-250, 2000.
- Shumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 88(1):137-50, 1996.
- Grab D, Paulus WE, Bommer A, Buck G, Terinde R. Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: outcome at 6 years. *Obstet Gynecol* 93:165-8, 1999.
- Farina A, Calderoni P, Simonasi G, Carinci P, Rizzo N. Survival analysis of transfused fetuses affected by Rh-alloimmunization. *Prenat Diagn* 20(11):881-5, 2000.
- Craparo FJ, Bonati F, Gementi P, Nicolone U. The effects of serial intravascular transfusion in ascitic/hydrotic RhD-alloimmunized fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25(2):144-8, 2005.
- Mesogitis S, Daskalakis G, Pilalis A, Papantoniou N, Antsaklis A. *Fetal Diagn Ther* 20(5):431-6, 2005.
- Yinon Y, Visser J, Kelly EN, y col. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36:601-606, 2010.
- Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, y col. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 179:858-63, 1998.
- Sabahattin A, Amre O, Bahadir S, y col. Neonatal outcome of fetuses receiving intrauterine transfusion for severe hydrops complicated by Rhesus hemolytic disease. *Int J Gynecol Obstet* 117:153-158, 2012.
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, y col. Births; final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep*.
- Moise KJ. Grand Rounds: Rh disease: It's still a threat. *Contemporary Ob/Gyn* 49:34-38, 2005.

Evaluación de la metastasectomía pulmonar para el tratamiento de los sarcomas ginecológicos

Reviewing pulmonary metastectomy for treatment of gynecologic sarcomas

Matthew Anderson

Assistant Professor and Director, Clinical and Translational Research, Department of Obstetrics and Gynecology Division of Gynecologic Oncology, Dan L. Duncan Cancer Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, EE.UU.

Nonna V. Kolomeyevskaya, MD, Department of Gynecologic

Oncology, Roswell Park Cancer Center, Buffalo, Nueva York, EE.UU.

Abstract

Gynecologic sarcomas frequently portend poor prognosis due to hematogenous dissemination and distant spread. Treatment options are limited and existing chemotherapy regimens typically do not result in prolonged survival. Surgical resection of pulmonary metastases appears to be a feasible therapeutic approach for patients with isolated recurrences offering prolonged remission with acceptable quality of life. In this paper, we review current literature and survival outcomes in patients with uterine sarcomas and discuss the importance of the clinicopathologic criteria that should guide selection of optimal candidates for this intervention.

Key words: uterine leiomyosarcoma, pulmonary resection, metastasectomy

Resumen

Los sarcomas ginecológicos con frecuencia auguran un mal pronóstico debido a la diseminación hematológica y por sus metástasis a distancia. Las opciones de tratamiento son limitadas y existen regímenes de quimioterapia que no resultan en una supervivencia prolongada. La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares parece ser una medida terapéutica factible en pacientes con recurrencias aisladas, ya que ofrece remisiones prolongadas con una aceptable calidad de vida. En este trabajo se efectuó una revisión de la literatura sobre la supervivencia de las pacientes con sarcomas uterinos y se discute la importancia de los criterios clinicopatológicos que deberían guiar la selección de candidatas óptimas para esta intervención.

Palabras clave: leiomiocarcinoma uterino, resección pulmonar, metastasectomía

Introducción

Los sarcomas uterinos son neoplasias malignas raras pero agresivas que pueden surgir a partir del tejido endometrial del miometrio.¹ De éstos, el leiomiocarcinoma de útero es el más común y representa casi el 36% de los casos.¹ Hasta el 70% de las mujeres con diagnóstico de leiomiocarcinoma de útero inicialmente presentan la enfermedad confinada al útero. Sin embargo, la mayoría de las mujeres tendrán una recaída, con el resultados de una supervivencia a cinco años que varía entre el 37.9% y el 52%.²⁻⁴ La supervivencia de las mujeres con

diagnóstico de sarcoma de endometrio de alto grado y de carcinomas uterinos es similar, y varía entre el 47% y el 65%.⁵ Debido a la tendencia de estos tumores a la diseminación hematológica, las metástasis pulmonares son de presentación frecuente. Paradójicamente, al momento de la estadificación mediante linfadenectomía u ooforectomía, la incidencia de metástasis ocultas en ausencia de enfermedad extraterina manifiesta para los leiomiocarcinoma de útero no excede el 6.6%.⁶ Lamentablemente, las opciones quimioterapéuticas existentes ofrecen poca oportunidad para la supervivencia a largo plazo; la expectativa de vida para las mujeres con metástasis pulmonares es escasa, y normalmente el promedio es menor de 12 meses.⁷

Papel de la cirugía

Teniendo en cuenta que casi el 28% de las pacientes con tumores ginecológicos se enfrentan, en última instancia, a metástasis pulmonares, vale la pena considerar la resección quirúrgica como parte del tratamiento.⁵

El concepto de metastasectomía pulmonar data desde 1882.^{5,8} A través de los años, la resección quirúrgica de metástasis pulmonares aisladas ha sido efectuada en pacientes con una variedad de tumores sólidos que incluyen los sarcomas de útero.² Creemos que la literatura actual y la experiencia clínica respaldan el papel de la metastasectomía pulmonar, en especial para las pacientes que no presentan evidencia de enfermedad extrapulmonar. En función del tamaño y la localización de la lesión, la extensión de la cirugía necesaria para lograr la resección óptima puede variar desde la escisión en cuña, la segmentectomía o lobulectomía hasta la neumonectomía unilateral total. Recientemente, los abordajes quirúrgicos han evolucionado y han incorporado la toracoscopia videoasistida.^{3,5} En forma tradicional, la metastasectomía pulmonar se consideró para mujeres con diagnóstico de leiomiocarcinoma de útero en el contexto de una recurrencia pulmonar aislada con buen control del sitio del tumor primario.² Bajo estas circunstancias, la literatura

Enviar correspondencia a: Matthew Anderson, Division of Gynecologic Oncology, Dan L. Duncan Cancer Center, Baylor College of Medicine, Houston, 77030, Texas, EE.UU.
matthew@bcm.edu

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

actual sugiere que la resección completa de una única metástasis se asocia con una supervivencia del 48.6% a los cinco años, hasta para mujeres con un intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses.² Si se tiene en cuenta que las metástasis solitarias se desarrollan en aproximadamente un 25% de las mujeres con leiomioma de útero en estadio I, creemos que la supervivencia prolongada y una calidad de vida aceptable son suficientes para justificar esta intervención.² Las complicaciones potenciales de estos procedimientos pueden ser serios e incluyen neumonía, pérdida de aire prolongada, hemotórax, infecciones, derrame pleural, edema pulmonar, fístulas broncopulmonares e insuficiencia respiratoria.^{7,9} Los informes indican que la morbilidad asociada a la resección de las metástasis pulmonares de varios cánceres varía de un 10% a un 18%. Sin embargo, la tasa de mortalidad es realmente modesta y es casi siempre menor del 5%.⁹

Recientemente, hemos descrito un caso de leiomioma vaginal con dos recurrencias pulmonares.¹⁰ La primera recaída fue diagnosticada tres meses luego de la terapia y fue tratada con un curso prolongado de quimioterapia; fue seguida por otra recurrencia de localización similar 19 meses después. Con posterioridad, se realizó una toracotomía que resultó en la remisión completa y en un intervalo libre de enfermedad de más de 24 meses sin ningún tratamiento posterior.¹⁰ En el seguimiento clínico se demostró que esta paciente permanece libre de enfermedad por más de 50 meses.

Otros informes de casos y de análisis retrospectivos publicados describen escenarios clínicos similares. En la actualidad, los estudios grandes son escasos y se necesitan análisis de las variables clinicopatológicas para la selección de candidatos óptimos para la cirugía. Además, para elegir un paciente con una adecuada reserva pulmonar que sea apto para ser sometido a una cirugía de este tipo, se debería considerar la resecabilidad de las metástasis sobre la base del tamaño y la localización.^{1,5} Los exámenes preoperatorios deberían incluir una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis. En algunos casos seleccionados debería realizarse una tomografía por emisión de positrones. Las linfadenopatías mediastínicas detectadas con

cualquiera de estas técnicas necesitan confirmación histológica y el diagnóstico de cáncer pulmonar debe ser excluido.⁵

El crecimiento del número y del tamaño de las metástasis, el sitio del tumor primario, el grado histológico, la presencia de lesiones bilaterales, el tiempo de duplicación del tumor y el intervalo libre de enfermedad menor de 12 a 24 meses están asociados con los resultados clínicos luego de la cirugía.^{2,4} Para ilustrar con mayor detalle este punto se realizó un estudio comparativo de los resultados de supervivencia de pacientes con sarcoma uterino que fueron sometidas a resecciones por metástasis unilaterales o bilaterales, y se encontró una diferencia en la mediana de la supervivencia de 39 meses *versus* 27 meses, respectivamente.⁴ El mismo grupo de investigadores comunicó una disminución progresiva de la supervivencia sobre la base del aumento del número de lesiones pulmonares: la mediana de supervivencia luego de la resección de dos a tres lesiones fue de 35 meses, a diferencia de 16 meses en pacientes con más de cuatro tumores.⁷ Yoshinaga y colaboradores¹ estudiaron una serie de casos en los que observaron la evolución de las pacientes con sarcoma uterino; describieron dos casos de leiomioma de útero de grado IC y un caso de sarcoma del estroma de endometrio que fueron sometidos a metastasectomía pulmonar. El intervalo libre de enfermedad fue de 11-12 meses y cada metástasis del tumor medía 2 cm de diámetro. Las dos pacientes permanecen con vida al momento de completar el estudio; la paciente con el leiomioma de útero presentó una supervivencia de 4.6 años y la enferma con el sarcoma del estroma de endometrio sobrevivió 2.4 años.

Es difícil de estimar si el tamaño del tumor puede servir como límite para la resección quirúrgica. Levenback y colaboradores⁴ demostraron que algunos tumores de hasta 2 cm presentan una mediana de supervivencia de 70 meses. Por lo contrario, aquellos tumores mayores de 2 cm tienen una mediana de supervivencia de 30 meses. Se podría especular con que los pacientes con tumores grandes tienen más probabilidades de tener malos resultados debido a la resección incompleta o a enfermedad microscópica residual, y que esto

resulta en un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia global menores, así como en un aumento de la morbilidad posoperatoria. Sin embargo, no hay evidencia disponible en la actualidad para diferenciar estas posibilidades. Por lo tanto, se debe ofrecer a cada paciente una consideración individual con respecto a su aptitud para la cirugía teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios. Varios informes indican que la resecabilidad de las metástasis, más allá del número absoluto, es el factor de pronóstico más crítico que influye en la supervivencia.^{4,5,9,11} Anderson y colaboradores⁷ demostraron que los pacientes con resección completa del tumor con márgenes de seguridad tuvieron una mediana de supervivencia de 26 meses, en comparación con 18 meses de aquellos que presentaban enfermedad residual.

Otros factores

El análisis de las variables clinicopatológicas demuestra que la edad, el tipo de resección ginecológica y pulmonar, la histopatología, el compromiso de los ganglios linfáticos y el sincronismo *versus* el metacronismo de las metástasis pulmonares no afectan la supervivencia.⁵ Una cuestión importante para abordar es si los pacientes requieren terapia adyuvante luego de la cirugía de resección. En el caso que describimos, la paciente con recurrencia pulmonar del leiomioma vaginal no recibió quimioterapia adyuvante y tuvo una remisión prolongada por más de 24 meses. Sin embargo, Calvero y colaboradores⁵ describieron recaídas sistémicas en la mayoría de los pacientes luego de la metastasectomía, incluyendo enfermedad pulmonar recurrente. Esto destaca la naturaleza de la enfermedad, que presenta tendencia a la diseminación sistémica. La combinación de la resección quirúrgica con tratamiento adyuvante puede ayudar a lograr el control tanto de la enfermedad local como de la diseminada, y resultar en una remisión prolongada para algunas neoplasias. Los sarcomas del estroma de endometrio de bajo grado son neoplasias raras que se caracterizan por su curso relativamente indolente y alcanzan una supervivencia del 92.3% a los cinco años.¹² Estos tumores tienden a responder a la terapia hormonal, por lo que hacen de esta una estrategia viable para el tratamiento de la enfermedad residual

o recurrente. Las metástasis en la pelvis y el pulmón no son inusuales; Mizuno y colegas¹² describieron una paciente con dos recurrencias pulmonares que fue sometida a una resección pulmonar en dos oportunidades y fue tratada con acetato de medroxiprogesterona por 66 meses, con el resultado de una remisión completa. Otros estudios acerca de la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante en pacientes con sarcomas de hueso y tejidos blandos que se sometieron a la resección de metástasis pulmonares mostraron que éstas no tuvieron impacto sobre la supervivencia o sobre las recurrencias.^{3,13,14} Buró y colaboradores³ estudiaron los resultados de las resecciones pulmonares a repetición en pacientes con sarcomas e informaron que la tasa de recurrencia fue del 81% en

aquellos con leiomioma de útero, leiomioma de extremidades y de otros sitios. De todos ellos, el 48% de los enfermos fueron sometidos a metastasectomía pulmonar y presentaron una mejoría sobre la supervivencia global. La mediana de supervivencia global alcanzada a los 69.9 meses fue del 52%. En consonancia con otros estudios, estos investigadores también determinaron que el papel pronóstico de intervalo libre de enfermedad mantiene su valor no sólo para los pacientes sometidos a metastasectomía inicial, sino también en casos de metástasis pulmonares recurrentes que requieren intervenciones repetidas.³ En pacientes con sarcomas de tejidos blandos, las resecciones repetidas de las lesiones metastásicas continúan siendo la única modalidad que puede mejorar la supervivencia hasta un 36%.¹⁵

Conclusiones

En conclusión, creemos que la metastasectomía pulmonar en las pacientes con sarcoma uterino, así como en otras neoplasias ginecológicas, es una estrategia terapéutica de utilidad con potencial para lograr la remisión prolongada y una buena calidad de vida. Cuando se considera esta intervención, los oncólogos deben seleccionar los candidatos óptimos basados en el estado general, la resecabilidad del tumor y la capacidad pulmonar residual. Una adecuada selección de los pacientes y el enfoque individualizado asistencial son críticos para minimizar la morbilidad quirúrgica y optimizar el bienestar luego de la cirugía. Son necesarios estudios a futuro para determinar si la quimioterapia adyuvante luego de la resección podría incrementar la supervivencia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Autoevaluación del artículo

Los leiomiomas de útero se caracterizan por su tendencia a la diseminación hematológica, por lo que las metástasis pulmonares son de presentación frecuente.

¿En qué grupo de mujeres con leiomioma uterino puede considerarse la metastasectomía pulmonar como una opción segura?

A, Aquellas con leiomioma uterino sin tratamiento previo; B, Aquellas con antecedentes de leiomioma uterino con múltiples recurrencias luego de un intervalo prolongado libre de enfermedad; C, Aquellas con antecedentes de leiomioma uterino con recidiva tras un intervalo breve libre de enfermedad; D, Aquellas con una metástasis pulmonar única; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/125321

Cómo citar este artículo: Anderson M, Kolomeyevskaya N. Evaluación de la metastasectomía pulmonar para el tratamiento de los sarcomas ginecológicos. Artículos Originales Ginecología 5:5-7, Ago 2016.

How to cite this article: Anderson M, Kolomeyevskaya N. Reviewing pulmonary metastasectomy for treatment of gynecologic sarcomas. Artículos Originales Ginecología 5:5-7, Ago 2016.

Bibliografía

1. Yoshinaga M, Togami S, Tsuji T, et al. Clinical outcome of metastatic uterine leiomyosarcoma and carcinosarcoma in a single institute. *J Obstet Gynaecol Res* 33(6):818-22, 2007.
2. Anraku, M, Yokoi, K, Nakagawa K, et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127(4):1107-12, 2004.
3. Burt BM, Oejo S, Mery CM, et al. Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg* 92(4):1202-7, 2011.
4. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, Hoskins WJ, Atkinson EN, Lewis JL Jr. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 45(2):202-5, 1992.
5. Calvero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al. Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 81(6):2004-7, 2006.

6. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas. *Cancer* 112(4):820-830, 2008.
7. Anderson, TM, McMahon JJ, Nwogu CE, et al. Pulmonary resection in metastatic uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 83(3):472-6, 2001.
8. Barney JD, Churchill CE. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung. *J Urology* 42:269-76, 1939.
9. Tangjitgamol S, Levenback C, Beller U, Kavanagh J. Papele of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer: a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 14:399-422, 2004.
10. Anderson ML, Bodurka DC. Thoracotomy for the management of recurrent vaginal leiomyosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 181:188-90, 2008.
11. Girard P, Baldeyrou P, Le Chevalier T, Lemoine G, Tremblay C, Speilman M, Grunewald D. Surgical resection of pulmonary me-

12. Mizuno M, Yatabe Y, Nawa A, Nakanishi T. Long-term medroxyprogesterone acetate therapy for low-grade endometrial stromal sarcoma. *Int J Clin Oncol* 2011 [Epub ahead of print].
13. Lanza LA, Putnam JB Jr, Benjamin RS, Roth JA. Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcomatous pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 51:219-24, 1991.
14. Porter GA, Cantor SB, Walsh GL, et al. Cost-effectiveness of pulmonary resection and systemic chemotherapy in the management of metastatic soft tissue sarcoma: a combined analysis from the University of Texas M.D. Anderson and Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:1366-72, 2004.
15. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 191:184-90, 2000.

La lactancia prolongada se relaciona con menores niveles de leptina en las mujeres con diabetes mellitus gestacional previa

Duration of lactation is associated with lower leptin levels in women with previous gestational diabetes mellitus

Renata Saucedo

Doctora en Ciencias, Investigadora Asociada, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Lourdes Basurto, Doctora en Ciencias, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Rosa Galván, Maestra en Ciencias, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Julio Sánchez, Químico, Farmacéutico Biólogo, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Marcelino Hernández, Doctor en Ciencias, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Edgardo Puello, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Arturo Zárate, Doctor en Ciencias, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Abstract

Introduction: Women with gestational diabetes mellitus (GDM) have an increased risk of developing type 2 diabetes postpartum. Breastfeeding has been associated with a decreased risk of various metabolic diseases. The aim of this study was to evaluate the impact of the duration of lactation on leptin levels in women with previous GDM compared with women with normal pregnancy. Materials and methods: We performed a secondary analysis of a database of a prospective comparative study in which we evaluated 43 women with GDM and 43 normotensive and euglycemic pregnant women at pregnancy and at postpartum. Participants were classified according to the lactation duration in short (< 6 weeks) or long duration (> 6 weeks - < 6 months) and the leptin levels were measured. Results: Compared with women with GDM who lactated < 6 weeks, women with longer duration of lactation showed greater weight loss at postpartum and lower leptin levels. This difference remained statistically significant after adjustment for weight. In control group, women with longer duration of lactation had lower triglyceride and insulin levels, and insulin resistance than women with short duration. Conclusions: The longer duration of breastfeeding was associated with lower levels of leptin and better metabolic profile in the early postpartum period in women with previous GDM and normal pregnancy respectively.

Key words: leptin, breastfeeding, gestational diabetes mellitus, insulin, insulin resistance

Resumen

Introducción: Las mujeres con diabetes mellitus gestacional (DBTG) tienen un riesgo elevado de presentar diabetes tipo 2 en el posparto. La lactancia materna se ha asociado con una disminución del riesgo de diversas enfermedades metabólicas. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la duración de la lactancia sobre niveles de leptina en mujeres con DBTG previa, en comparación con mujeres con embarazo normal. *Materiales y métodos:* Se realizó un análisis secundario a una base de datos de un estudio prospectivo comparativo en el que se evaluaron en el embarazo y el posparto 43 mujeres con DBTG y 43 embarazadas normotensas euglucémicas. Se clasificó a las participantes de acuerdo con el tiempo de lactancia materna en duración breve (menos de 6 semanas) o duración prolongada (más de 6 semanas a menos de 6 meses) y se determinaron sus niveles de leptina. *Resultados:* Las mujeres con DBTG que tuvieron una lactancia de duración prolongada presentaron una mayor disminución de peso en el posparto y un menor nivel de leptina, en comparación con las de lactancia materna de duración breve. Esta diferencia permaneció estadísticamente significativa después del ajuste por el peso de las participantes. En el grupo control, las mujeres con lactancia de duración prolongada presentaron menores niveles de triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina. *Conclusiones:* La duración prolongada de la lactancia se asoció con menores niveles de leptina y con mejor perfil metabólico en el período posparto temprano de las mujeres con DBTG previa y con embarazo normal, respectivamente.

Palabras clave: leptina, lactancia materna, diabetes mellitus gestacional, insulina, resistencia a la insulina

Introducción

La lactancia materna está recomendada ampliamente por los múltiples beneficios a corto y largo plazo, tanto para la madre como para el hijo. En la madre se asocia con menor riesgo de diabetes

mellitus tipo 2 (DBT2), hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y obesidad.¹⁻⁴ En relación con la diabetes, se ha comunicado una disminución de riesgo del 15% por cada año de lactancia aun después del ajuste por historia familiar de DBT2, dieta, ejercicio e índice de masa corporal (IMC).⁵ De la misma forma, se considera que la lactancia materna adecuada es una de las medidas más rentables para evitar enfermedades y muerte en las etapas infantil y preescolar.⁶⁻⁸

La diabetes mellitus gestacional (DBTG) es la intolerancia a la glucosa que inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo. En los últimos 20 años se ha comunicado un incremento en la prevalencia

mundial asociado con la obesidad y el sedentarismo, que afecta del 2% al 14% de todos los embarazos.^{9,10} En México, la frecuencia es del 3.0% al 19.0%.¹¹⁻¹⁴ La DBTG incrementa el riesgo de complicaciones neonatales y es un factor de riesgo de DBT2; cerca del 61% de las mujeres con diabetes gestacional padecen intolerancia a la glucosa o DBT2 una década después del parto.¹⁵ Por el contrario, se ha sugerido que la lactancia retrasa la aparición de DBT2 en un 40%, por lo que se le puede considerar como un factor de riesgo modificable.¹⁶⁻²¹ Aún no se conocen los mecanismos moleculares del efecto benéfico de la lactancia sobre el riesgo de diabetes; sin embargo, se ha propuesto una participación del tejido adiposo

Enviar correspondencia a: Renata Saucedo, Instituto Mexicano del Seguro Social, 06720, México DF, México
sgrenata@yahoo.com



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

mediante modificaciones en su metabolismo.²²⁻²⁴ La leptina es una adipoproteína, sintetizada principalmente por el tejido adiposo, que contribuye al control de la homeostasis energética, reduciendo la ingesta e incrementando el gasto energético.²⁵ Sus niveles en circulación se asocian de forma positiva con la cantidad de grasa corporal y con un perfil metabólico adverso. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la duración de la lactancia sobre niveles de leptina en mujeres con DBTG previa comparadas con mujeres con embarazo normal.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis secundario de una base de datos para evaluar si la duración de la lactancia influyó en los niveles de leptina materna. Se clasificó a las participantes, de acuerdo con el tiempo de lactancia materna, en duración breve (hasta 6 semanas) y duración prolongada (más de 6 semanas y hasta 6 meses). La base de datos proviene de un estudio prospectivo comparativo descrito anteriormente.^{26,27} El estudio consistió en la evaluación de 43 mujeres con DBTG y 43 embarazadas normotensas y euglucémicas (grupo control) en el tercer trimestre de gestación y a las seis semanas y a los seis meses posparto. Las mujeres con DBTG fueron diagnosticadas mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas con 75 g de glucosa a las 24-28 semanas de gestación. Los valores de corte fueron > 110 mg/dl en ayunas y > 140 mg/dl a las 2 horas.²⁸ El estudio fue autorizado por el Comité de Investigación del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, CMN La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, y todas las participantes firmaron su consentimiento informado. Se excluyeron las mujeres con hipertensión arterial, enfermedad renal, hepática o trastornos de la tiroides.

A los seis meses posparto, a las mujeres con DBTG se les realizó una carga con 75 gramos de glucosa con mediciones basales y a los 120 minutos o una medición de glucosa en ayunas para su reclasificación utilizando los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.²⁹

Mediciones de laboratorio

En cada una de las tres evaluaciones programadas se les tomó una muestra venosa antecubital y en el posparto se les realizó una evaluación clínica

que incluía conocer si alimentaban a sus hijos con leche materna. Las muestras de sangre se obtuvieron entre las 8 y las 9 de la mañana, después de un ayuno de ocho horas y se centrifugaron a 2000 rpm durante 20 minutos para separar el suero y preparar fracciones de 500 ml que se mantuvieron en congelación a -70°C hasta la realización de los ensayos. La medición de los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos se realizó por técnicas enzimáticas en un analizador Roche Cobas Mira, usando estuches comerciales de Stanbio Laboratory (Boerne, EE.UU.). Las concentraciones de insulina y de leptina se determinaron por radioinmunoanálisis (RIA). La medición de insulina se realizó con estuches comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics (Los Angeles, EE.UU.), la sensibilidad fue de 1.18 mU/ml y los coeficientes de variación (CV) intraensayo e interensayo fueron de 5.2% y 7.3% respectivamente. La leptina se determinó con estuches de Millipore Co. (Billerica, EE.UU.), la sensibilidad fue de 0.5 ng/ml y los CV intraensayo e interensayo fueron de 5.0% y 4.5%, respectivamente. El índice de masa corporal se calculó como el peso, en kilogramos, dividido por el cuadrado de la talla, en metros. El grado de resistencia a la insulina se estimó por medio del modelo homeostático para la evaluación de resistencia a la insulina (HOMA) con la fórmula de glucosa en ayunas (mmol/l) x insulina en ayunas (mU/ml)/22.5.³⁰

Análisis estadístico

Se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar el tipo de distribución de los datos y se realizaron pruebas no paramétricas. Para comparar las diferencias entre grupos usamos la prueba de Friedman. La corrección para probables factores de confusión fue realizada con análisis de covarianza. Para evaluar correlaciones se utilizó la prueba de Spearman. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa Statistica v.8 (StatSoft, Tulsa, EE.UU.). Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Las características generales de las mujeres evaluadas se muestran en la Tabla 1. Las participantes del grupo con DBTG presentaron diversos factores de riesgo para la aparición del padecimiento. En relación con la frecuencia de lactancia materna, ésta fue similar en los dos grupos de

Tabla 1. Características generales de las pacientes. La frecuencia de lactancia materna fue similar en los dos grupos de estudio y disminuyó significativamente a los 6 meses posparto.

	Control	DBTG
Edad (años)	27.9 ± 5.1	31.6 ± 5.5*
Familiares directos DBT2 (%)	23.5	65.6*
DBTG previa (%)	0	24.2*
Partos (%)		
0	26.5	18.2
1	41.2	27.3*
2	23.5	39.4*
3 o más	8.8	15.1
Lactancia (%)		
6 semanas	85.3	84.8
6 meses	56.6	48.3

Los datos se muestran como promedio ± DE.

* $p < 0.05$.

DE, desviación estándar.

estudio y disminuyó significativamente a los seis meses posparto.

A los seis meses posparto se analizaron diversos parámetros, de acuerdo con la duración de la lactancia (Tabla 2). La duración de la lactancia no resultó afectada por la edad, la obesidad ni por la resolución del parto por cesárea. Sin embargo, las mujeres con DBTG previa con lactancia prolongada presentaron una mayor disminución de peso en el posparto y menores niveles de leptina (Figura 1). Esta diferencia permaneció estadísticamente significativa después del ajuste por el peso de las participantes. En el grupo control, a pesar de una disminución de peso de todas las participantes, la leptina disminuyó exclusivamente en mujeres con lactancia prolongada, quienes además presentaron menores niveles de triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina.

Se realizó un análisis de correlación entre los niveles de leptina y diversas variables. En el grupo con DBTG previa la leptina se asoció con el peso ($r = 0.44$; $p < 0.05$), IMC ($r = 0.50$; $p < 0.05$) e insulina ($r = 0.42$; $p < 0.05$). En el grupo control se asoció con peso ($r = 0.64$; $p < 0.05$), IMC ($r = 0.69$; $p < 0.05$), insulina ($r = 0.38$; $p < 0.05$) y resistencia a la insulina ($r = 0.48$; $p < 0.05$).

Al evaluar la tolerancia a la glucosa de mujeres con DBTG previa se encontró una elevada frecuencia de alteración; el 30.7% presentó glucemia en ayunas alterada (GAA) o intolerancia a la glucosa (IG), y el 31.2%, DBT2. Además, al determinar la frecuencia de alteración por el tiempo de lactancia se encontró que las mujeres que

Tabla 2. Características de la población de estudio a los 6 meses posparto de acuerdo con la duración de la lactancia.

	Control		DBTG	
	Lactancia breve n = 20	Lactancia prolongada n = 23	Lactancia breve n = 22	Lactancia prolongada n = 21
Edad (años)	26.7 ± 5.6	29.0 ± 4.5	32.5 ± 5.4	30.6 ± 5.1
Peso previo al embarazo (kg)	54.8 ± 9.3	56.7 ± 16.8	74.2 ± 14.8	68.9 ± 15.6
IMC previo al embarazo	23.1 ± 3.7	24.8 ± 3.3	31.2 ± 5.3	28.4 ± 5.5
Resolución por cesárea (%)	61.5	52.9	93.3	100.0
Glucosa (mg/dl)	85.9 ± 6.1	76.3 ± 10.2	116.2 ± 31.3	155.3 ± 104.1
Colesterol (mg/dl)	198.4 ± 17.4	213.2 ± 47.0	221.1 ± 43.4	235.0 ± 43.0
Triglicéridos (mg/dl)	205.9 ± 107.6	120.6 ± 59.0*	204.4 ± 99.0	188.7 ± 82.9
Insulina (μU/ml)	17.0 ± 5.7	4.8 ± 3.7*	12.4 ± 6.6	13.0 ± 9.1
HOMA	3.7 ± 1.5	0.9 ± 0.6*	3.7 ± 2.7	4.3 ± 2.8

Los datos se muestran como promedio ± DE.

* p < 0.05 vs. lactancia breve.

DE, desviación estándar.

amamantaron durante un tiempo breve presentaron mayor frecuencia de GAA o IG que las que lo hicieron durante más tiempo (40.0% vs. 21.4%; p < 0.05) a pesar de que la frecuencia de DBT2 fue similar en ambos grupos (26.7% vs. 35.7%).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran que una gran proporción, tanto de mujeres con DBTG previa como con embarazo normal, amamantaban a las 6 semanas posparto, a pesar de que en diversos artículos se ha descrito una menor frecuencia de lactancia en mujeres con diabetes debido al mayor número de complicaciones obstétricas y neonatales.^{31,32} Sin embargo, esta proporción disminuyó significativamente en ambos grupos a los seis meses, sin que se lograra identificar los motivos del abandono temprano de la lactancia; a diferencia de otros informes, la obesidad, el parto por cesárea y la edad de la madre no influyeron en el abandono temprano de este tipo de alimentación.^{33,34} No obstante, probablemente estuvieron asociados con el estado civil, la escolaridad y la carencia de facilidades en el trabajo.³⁵

Estos resultados son similares a lo informado por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012),³⁶ en la que se distingue que, en México, las prácticas de lactancia están por debajo de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF),³⁷ instituciones que han exhortado a que la lactancia materna sea exclusiva dentro de los primeros seis meses de vida y que constituya parte importante de la alimentación durante el resto del primer año.

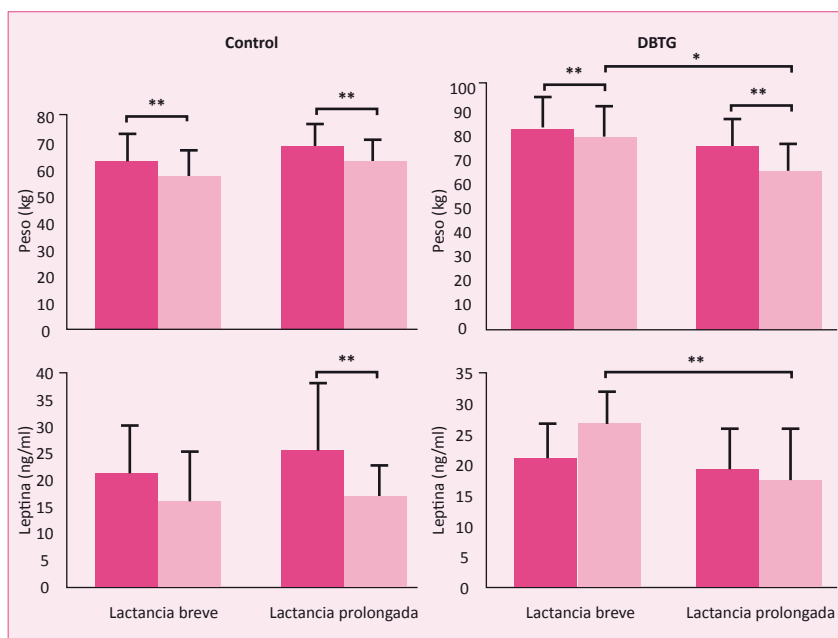


Figura 1. Peso materno y niveles de leptina sérica durante el embarazo (30-33 semanas de gestación) y 6 meses posparto en el grupo DBTG y en el grupo control, de acuerdo con la duración de la lactancia. Se muestran el promedio + DE *p < 0.05, **p < 0.01. DE, desviación estándar.

Incluso se ha señalado que México tiene el menor porcentaje de mujeres en lactancia exclusiva entre todos los países del continente americano.³⁸ La lactancia revierte a mayor velocidad los cambios que se presentan durante el embarazo, como acumulación de grasa visceral, incremento de la resistencia a la insulina y de los niveles de lípidos.²² En las mujeres con DBTG encontramos que después de seis meses de concluida la gestación había una mayor pérdida de peso en aquellas participantes que amamantaron durante más tiempo. La disminución de peso en las mujeres con lactancia de duración prolongada fue de 6.3 ± 5 kg y en las de duración breve fue de 4.5 ± 4.1 kg (p < 0.05). Diversos estudios han encontrado una mayor reducción de peso en el posparto de aquellas mujeres que

amamantan a sus hijos durante más tiempo, e incluso un menor IMC a los tres años posparto.^{39,40} Por otra parte, en todas las mujeres con DBTG previa los niveles de leptina a los seis meses posparto fueron similares a los del embarazo; sin embargo las madres con lactancia de duración prolongada presentaron menores niveles que las de lactancia de duración breve, de manera independiente del peso de las participantes. En estudios previos se ha encontrado que la leptina persiste elevada en el posparto de mujeres con DBTG y se asocia con hiperglucemia, resistencia a la insulina y cantidad de grasa corporal, por lo que se le ha propuesto como un biomarcador de riesgo de diabetes.^{26,41,42} En nuestro estudio encontramos que los niveles séricos de leptina se asociaron de manera positiva con los de insulina.

En el grupo control, las mujeres que amamantaron a sus hijos durante más tiempo presentaron menores niveles de triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina, en comparación con las que amamantaron únicamente durante seis semanas. Estos resultados son coincidentes con numerosas publicaciones que muestran un mejor perfil metabólico en aquellas mujeres que amamantan durante más tiempo.^{2,22} En relación con los niveles de leptina, las mujeres que amamantaron durante más tiempo disminuyeron los niveles de leptina que habían presentado en el embarazo. Los niveles elevados de leptina durante la gestación se han asociado con un incremento en su síntesis por parte de los adipocitos en respuesta a la elevación de los estrógenos y a su producción placentaria; se considera que el 16% de la leptina durante la gestación procede de la placenta.⁴³⁻⁴⁵ Por otra parte, la disminución de leptina en el posparto se ha relacionado con una disminución de la concentración de insulina.⁴⁶ En este trabajo se encontró una asociación positiva entre los niveles séricos de leptina e insulina, así como con resistencia a la insulina. Sin embargo, a diferencia de lo observado en el grupo con DBTG, no encontramos diferencias en su concentración de acuerdo con el tiempo de lactancia. De manera similar a nuestros resultados, Butte y col.⁴⁷ no encontraron diferencias en la concentración de leptina entre las mujeres sanas lactantes y no lactantes a los 3 y 6 meses posparto, al igual que Stuebe y col., quienes señalaron que la duración de la lactancia no se asociaba con los niveles de leptina tres años después

de concluida la gestación.⁴⁸ Sin embargo, estos últimos observaron que la lactancia se asociaba con cambios favorables en las rutas del control del apetito al demostrar una relación entre la duración de la lactancia y niveles de grelina y péptido YY.

Los mecanismos de la protección de la lactancia materna no se conocen con detalle. Se ha sugerido que la elevación de los niveles de prolactina durante la lactancia estimula la secreción de insulina, contribuyendo a la homeostasis de la glucosa, y que además la lactancia promueve cambios en el metabolismo del tejido adiposo que contribuyen a la movilización de lípidos acumulados en músculo e hígado hacia la leche materna en lugar de redirigirlos a los adipocitos.^{22,49,50}

Durante la lactancia, la leptina sérica se ha asociado directamente con la concentración de leptina en la leche materna, probablemente por la capacidad de la leptina de ser transportada del suero a la leche materna.^{51,52} Asimismo, se ha observado una asociación negativa entre la concentración de leptina en la leche materna y la ganancia de peso del lactante, y una mayor concentración de leptina en lactantes alimentados con leche materna en relación con aquellos alimentados con sustitutos de leche materna.⁵³⁻⁵⁶ Por ello, se ha propuesto que la leptina que se obtiene a través de la leche materna es absorbida por el epitelio gástrico del neonato y ejerce efectos biológicos en los estados tempranos de vida neonatal, participando en el control de la ingesta.^{57,58}

Además de los efectos benéficos de la lactancia sobre la madre y el hijo

a corto plazo, se presentan efectos benéficos a lo largo del tiempo, tanto en las mujeres con DBTG previa como en la población general. En un trabajo publicado recientemente, en el que se realizó un seguimiento a largo plazo en mujeres con antecedente de DBTG, se encontró una asociación negativa entre la duración de la lactancia y el riesgo de diabetes; las mujeres que amamantaron más de tres meses tuvieron menor riesgo de diabetes después de 15 años del parto en comparación con las mujeres que amamantaron durante menos de tres meses.¹⁶ En nuestro estudio observamos una frecuencia similar de diabetes entre lactancia breve y prolongada; sin embargo, la frecuencia de prediabetes fue menor en las mujeres con lactancia de duración prolongada.

Las fortalezas de este estudio incluyen la naturaleza prospectiva del diseño, que permitió la evaluación del peso y del tiempo de lactancia. Sin embargo, algunas limitaciones son la falta de evaluación de la dieta y el ejercicio de las participantes, además de diversos aspectos sociodemográficos y culturales. No obstante, la lactancia materna mostró efecto a corto plazo sobre los niveles de leptina en las mujeres con DBTG previa y perfil metabólico en el grupo control. Se requieren estudios a largo plazo para determinar si el efecto benéfico de la lactancia materna puede persistir a través del tiempo.

Conclusión

En las mujeres con DBTG previa, una lactancia prolongada se relaciona con menores niveles de leptina y con mejor perfil metabólico en las mujeres con embarazo normal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

DBT2, diabetes mellitus tipo 2; IMC, índice de masa corporal; DBTG, diabetes mellitus gestacional; RIA, radioinmunoanálisis; CV, coeficientes de variación; HOMA, modelo homeostático para la evaluación de resistencia a la insulina; GAA, glucemia en ayunas alterada; IG, intolerancia a la glucosa; ENSANUT 2012, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012; OMS, Organización Mundial de la Salud; UNICEF, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.

Autoevaluación del artículo

La diabetes gestacional incrementa el riesgo de complicaciones neonatales y es un factor de riesgo de diabetes tipo 2 (DBT2); cerca del 61% de las mujeres con diabetes gestacional padecen intolerancia a la glucosa o DBT2 una década después del parto. Por el contrario, se ha sugerido que la lactancia retrasa la aparición de DBT2 en un 40%, por lo que se la puede considerar como un factor de riesgo modificable.

Un mecanismo molecular del efecto benéfico de la lactancia sobre el riesgo de diabetes es el incremento de los niveles de:

A, Estradiol; B, Prolactina; C, Insulina; D, Leptina; E, Resistencia a la insulina.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136872

Cómo citar este artículo: Saucedo R, Basurto L, Galván R, Sánchez J, Hernández M, Puello E, Zárate A. La lactancia prolongada se relaciona con menores niveles de leptina en las mujeres con diabetes mellitus gestacional previa. Artículos Originales Ginecología 5:8-12, Ago 2016.

How to cite this article: Saucedo R, Basurto L, Galván R, Sánchez J, Hernández M, Puello E, Zárate A. Duration of lactation is associated with lower leptin levels in women with previous gestational diabetes mellitus. Artículos Originales Ginecología 5:8-12, Ago 2016.

Bibliografía

- Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM y col. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstet Gynecol* 113:974-982, 2009.
- Gunderson EP, Lewis CE, Wei GS, Whitmer RA, Quesenberry CP, Sidney S. Lactation and changes in maternal metabolic risk factors. *Obstet Gynecol* 109:729-738, 2007.
- Ram KT, Bobby P, Halperin SM y col. Duration of lactation is associated with lower prevalence of the metabolic syndrome in midlife-SWAN, the study of women's health across the nation. *Am J Obstet Gynecol* 198:261-266, 2008.
- Stuebe AM, Michels KB, Willett WC, Manson JE, Rexrode K, Rich-Edwards JW. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood. *Am J Obstet Gynecol* 200:138.131-138, 2009.
- Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 294:2601-2610, 2005.
- WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: A pooled analysis. *Lancet* 355:451-5, 2000.
- Gilman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo C y col. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 285:2461-7, 2001.
- Demmelmaier H, Von Rosen J, Koletzko B. Long term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev* 82:567-574, 2006.
- Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 31:899-904, 2008.
- Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 30(Suppl. 2):S141-146, 2007.
- Forsbach, G, Contreras-Soto JJ, Fong G, Flores G, Moreno O. Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a mexican population. *Diabetes Care* 11:235-238, 1998.
- Tamez HE, Rodríguez M, Treviño M y col. Experiencia con un programa de escrutinio de diabetes gestacional. *Rev Invest Clin* 45:453-456, 1993.
- Meza E, Barraza L, Martínez G y col. Gestational diabetes in a Mexican-U.S. border population: Prevalence and epidemiology. *Rev Invest Clin* 47:433-438, 1995.
- López X, Cajero JJ, De Leon LF. Prevalence of gestational diabetes in a group of women receiving treatment at the mexican institute of social security in Aguascalientes. *Arch Med Res* 28:281-284, 1997.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373:1773-1779, 2009.
- Ziegler AG, Wallner M, Kaiser I y col. Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 61:3167-71, 2012.
- Taylor JS, Kacmar JE, Nothnagle M, Lawrence RA. A systematic review of the literature associating breastfeeding with type 2 diabetes and gestational diabetes. *J Am Coll Nutr* 24:320-6, 2005.
- Kjos SL, Henry O, Lee RM, Buchanan TA, Mishell DJ. The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 82:451-5, 1993.
- O'Reilly MW, Avalos G, Dennedy MC, O'Sullivan EP, Dunne F. Atlantic DiP: high prevalence of abnormal glucose tolerance post partum is reduced by breast-feeding in women with prior gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 165:953-9, 2011.
- Chouinard-Castonguay S, Weisnagel SJ, Toherof A, Robitaille J. Relationship between lactation duration and insulin and glucose response among women with prior gestational diabetes. *Eur J Endocrinol* 168:515-23, 2013.
- Gunderson E, Hedderston M, Chiang V y col. Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort. *Diabetes Care* 35:50-6, 2012.
- Stuebe AM, Rich-Edwards JW. The reset hypothesis: lactation and maternal metabolism. *Am J Perinatol* 26:81-8, 2009.
- Sohlstrom A, Forsum E. Changes in adipose tissue volume and distribution during reproduction in swedish women as assessed by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 61:287-295, 1995.
- Rebuffe-Scrive M, Enk L, Crona N y col. Fat cell metabolism in different regions in women. Effect of menstrual cycle, pregnancy, and lactation. *J Clin Invest* 75:1973-1976, 1985.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr* 89:980S-984S, 2009.
- Saucedo R, Zárate A, Basurto L y col. Relationship between circulating adipokines and insulin resistance during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes. *Arch Med Res* 42:318-323, 2011.
- Saucedo R, Zárate A, Basurto L y col. Women with gestational diabetes develop glucose intolerance with high frequency within one year postpartum. *Gyn Obstet Invest* 73:58-62, 2012.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:103-105, 2003.
- Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 36:s11-s66, 2013.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, y col. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985.
- Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152:249-254, 1998.
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP y col. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1175-1182, 2001.
- Vandale S, Rascón-Pacheco RA, Gageyama ML. Lactancia materna, destete y ablactación: una encuesta en comunidades rurales. *Salud Pública Méx* 39:412-19, 1997.
- Dueñas TR. Impacto de un programa de capacitación sobre la lactancia materna. *Rev Mex Pediatr* 63:219-22, 1996.
- León SH. Causas de abandono de lactancia materna en un hospital de tercer nivel. *Pediatr Méx* 12:29-32, 2010.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- OMS/UNICEF. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño. Ginebra, 2003.
- World Breastfeeding Trends.org, World Breastfeeding Trends Initiative [Homepage]. Nueva Delhi: WBTI; 2011-[Acceso 23 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.worldbreastfeedingtrends.org/index.php>.
- Baker JL, Gamburg M, Heitmann BL, Lissner L, Sørensen TI, Rasmussen KM. Breastfeeding reduces postpartum weight retention. *Am J Clin Nutr* 88:1543-51, 2008.
- Janney CA, Zhang D, Sowers M. Lactation and weight retention. *Am J Clin Nutr* 66:1116-24, 1997.
- Vrachnis N, Belitsos P, Sifakis S y col. Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2012:549748, 2012.
- Winzer C, Wagner O, Festa A y col. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27:1721-7, 2004.
- Señaris R, García-Caballero T, Casabiell X y col. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 138:4501-4, 1997.
- Bouchard L, Thibault S, Guay SP y col. Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes Care* 33:2436-41, 2010.
- Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A y col. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 44:164-72, 2001.
- Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 44:1467-1470, 1995.
- Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:585-9, 1997.
- Stuebe AM, Mantzoros C, Kleinman K y col. Duration of lactation and maternal adipokines at 3 years postpartum. *Diabetes* 60:1277-85, 2011.
- Crepaldi SC, Carneiro EM, Boschero AC. Long-term effect of prolactin treatment on glucose-induced insulin secretion in cultured neonatal rat islets. *Horm Metab Res* 29:220-224, 1997.
- Karnik SK, Chen H, McLean GW y col. Menin controls growth of pancreatic b-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science* 318:806-809, 2007.
- Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, McGuire MA, Beerman K. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 240:742-7, 1997.
- Savino F, Liguori SA, Petrucci E y col. Evaluation of leptin in breast milk, lactating mothers and their infants. *Eur J Clin Nutr* 64:972-7, 2010.
- Savino F, Fissore MF, Grassino EC y col. Ghrelin, leptin and IGF-I levels in breast-fed and formula-fed infants in the first years of life. *Acta Paediatr* 94:531-7, 2005.
- Savino F, Liguori SA, Lupica MM, Fissore MF, Oggero R. Leptin levels in breast-fed infants. *Clin Endocrinol* 64:597-8, 2006.
- Uçar B, Kirel B, Bör O y col. Breast milk leptin concentrations in initial and terminal milk samples: relationships to maternal and infant plasma leptin concentrations, adiposity, serum glucose, insulin, lipid and lipoprotein levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:149-56, 2000.
- Weyeremann M, Beermann C, Brenner H, Rothenbacher D. Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk. *Clin Chem* 52:2095-102, 2006.
- Stocker CJ, Cawthorne MA. The influence of leptin on early life programming of obesity. *Trends Biotechnol* 26:545-51, 2008.
- Uysal FK, Onal EE, Aral YZ, Adam B, Dilmen U, Ardicolu Y. Breast milk leptin: its relationship to maternal and infant adiposity. *Clin Nutr* 21:157-60, 2002.

Investigación+Documentación S.A.
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos **SIIC Data Bases** por el laboratorio Química Montpellier S.A. Los artículos originales fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Artículos Originales Ginecología es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre. El contenido de esta publicación refleja las opiniones, conclusiones o hallazgos propios de los autores. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Química Montpellier S.A. ni de SIIC, por lo que Química Montpellier S.A. no asume ninguna responsabilidad derivada de éstas. Artículos Originales Ginecología, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.