

# Obstetricia y Ginecología

Serie

Volumen 22, Número 4, Noviembre 2010

Índice, Conexiones Temáticas.....	1
Dirección.....	4
Contacto Directo.....	5

## Artículos distinguidos

<b>A - Traquelectomía Radical Abdominal Laparoscópica Asistida por Robot en el Cáncer de Cérnix Temprano para Preservar la Fertilidad</b> <i>Jan Persson, SILC</i> .....	6
---	---

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

<b>1 - La Vascularización Ecográfica Ovárica Tridimensional en Mujeres con Mala Respuesta Ovárica durante el Tratamiento de Reproducción Asistida y su Valor Predictivo</b> <i>Jayaprakasan K, Al-Hasie H, Raine-Fenning N y colaboradores</i> <i>Fertility and Sterility</i> 92(6):1862-1869, Dic 2009.....	11
<b>2 - Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Durante el Embarazo</b> <i>Smith M, Sanderson J</i> <i>Obstetric Medicine</i> 3(2):59-64, Jun 2010.....	12
<b>3 - Riesgo de Morbimortalidad Neonatal de Recién Nacidos con Peso Inferior a 1 500 g Asociado con el Volumen de Pacientes, Personal Médico y de Enfermería: Una Investigación Multicéntrica Latinoamericana. Protocolo</b> <i>Grandí C, González A, Meritano J, D'Apromont I</i> <i>Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá</i> 29(1):31-40, 2010.....	14
<b>4 - Un Ensayo Controlado, Aleatorizado, a Doble Ciego, de No Inferioridad para Comparar la Corifolitropina Alfa y la FSH Recombinante durante los Primeros 7 Días de Estimulación Ovárica Utilizando un Protocolo con Antagonistas de la GnRH</b> <i>Devroy P, Boostanfar R, Mannaerts B, Fauser B y col.</i> <i>Human Reproduction</i> 24(12):3063-3072, Dic 2009.....	16
<b>5 - Vacunas para el Virus del Papiloma Humano: Situación Actual y Perspectivas Futuras</b> <i>Garland S, Smith J</i> <i>Drugs</i> 70(9):1079-1098, 2010.....	17
<b>6 - La Hemorragia Posparto: Aspectos Clínicos y Radiológicos</b> <i>Kyung Lee N, Kim S, Soo Suh D y col.</i> <i>European Journal of Radiology</i> 74(1):50-59, Abr 2010.....	20
<b>7 - Embarazo y Cáncer de Mama</b> <i>Sasidharan R, Harvey V</i> <i>Obstetric Medicine</i> 3(2):54-58, Jun 2010.....	22

## Novedades seleccionadas

<b>8 - Recomendaciones para la Pesquisa del Cáncer de Mama</b> <i>Petitti D, Calonge N, Schwartz J y col.</i> <i>Radiology</i> 256(1):8-14, Jul 2010.....	24
<b>9 - Efectos sobre el Perfil Lipídico de los Anticonceptivos en Regímenes Convencionales y Extendidos</b> <i>Wiegatz I, Stahlberg S, Kuhl H y col.</i> <i>Contraception</i> 81(1):57-61, 2010.....	25
<b>10 - Utilidad de la Ecografía Bidimensional para Estimar el Peso Fetal</b> <i>Blumenfeld Y, Lee H, Taslimi M y col.</i> <i>Journal of Maternal-Fetal &amp; Neonatal Medicine</i> 23(8):790-793, Ago 2010.....	26
<b>11 - Alternativa No Quirúrgica para el Tratamiento de Leiomiomas Sintomáticos</b> <i>Kroencke T, Scheurig C, Hamm B</i> <i>Radiology</i> 255(3):834-841, Jun 2010.....	27
Más Novedades Seleccionadas.....	28
Autoevaluaciones de lectura.....	34
Respuestas Correctas.....	34

## Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	A, 5
Anestesiología.....	13
Atención Primaria.....	3, 5, 8-10, 13
Bioquímica.....	5, 9, 13
Cardiología.....	9, 13
Cirugía.....	A
Cuidados Intensivos.....	3, 13
Diagnóstico por Imágenes.....	1, 6, 7, 10, 1
Diagnóstico por Laboratorio.....	5, 9, 13, 14
Endocrinología y Metabolismo.....	4, 9, 13
Epidemiología.....	3, 5, 7, 8, 13
Farmacología.....	4, 7, 9, 12, 13
Gastroenterología.....	2
Hematología.....	13, 14
Infectología.....	5
Medicina Familiar.....	1-3, 5, 7-10, 14
Medicina Interna.....	2, 5, 8, 9, 13, 14
Medicina Reproductiva.....	A, 1, 2, 4, 5, 7, 11, 14
Nefrología y Medio Interno.....	13
Neumonología.....	13
Nutrición.....	2, 13
Oncología.....	5, 7, 8
Osteoporosis y Osteopatías Médicas.....	13
Pediatría.....	3, 5, 10, 13
Salud Mental.....	12
Salud Pública.....	3, 5, 8, 13



**Dirección Científica**

Graciela Scagliotti, Roberto Elizalde

**Directores Honorarios**

Eduardo Mario Baldi †, Armando F. Mendizabal †

**Comité de Expertos (OyG)**

Lorenzo Abad Martínez, Carlos Abel, José Acosta, Arturo Alfonsín, Vardeli Alves de Moraes, Francisco Arcia Romero, Vicente Renato Bagnoli, Carlos Baistrocchi, Eduardo Juan Baldi, Mario Adolfo Baldi, Carlos Barbosa Montenegro, Susana Bassol Mayagoitia, Pedro Barri Ragué, Paulo Belfort, Edgardo Bernardello, Rodolfo Bértola, Héctor Bianconi, Germán Oliveira, Sonia Maria Coelho, Rafael Comino, Mario Comparato, Oscar Contreras Ortiz, Luiz Camano, Aroldo Fernando Camarco, José Camavena, Thelma Canto de Cetina, Jesús Cárdenas Sánchez, Angel Carranza, José Carrera Maciá, Florencio Casavilla, Francisco Chagas Oliveira, Ronald Bossemeyer, Grato Eleodoro Bur, Dante Calandra, Manuel Calbis Pascual, Enrique Coppolillo, Elsmar Coutinho, Pedro Daguerre, José de Barros Leal, Jaime de la Garza, Laurival de Luca, René del Castillo, José María de Magalhães Neto, Gustavo de Souza, Jorge Dionisi, Gian Carlo Di Renzo, Néstor Dron, Enzo Dueñas, Roberto Julio Elizalde, Manuel Escudero Fernández, Ernesto Fabrè González, José Daniel Farah, Anibal Faúndes, Mirta M. Fernández, Luiz Ferraz de Sampaio Júnior, Cícero Ferreira Fernandes, Pedro Figueroa Casas, Enrique Curt Gadow, Francisco E. Gago, Juan Marcos Garau, Tobias Goldsman, Francisco González Gómez, Antonio González González, Jesús González Merlo, Hans Wolfgang Halbe, Mónica Graciela Heredia, José Hernández García, José Hernández Martínez, Gerardo Hernández Muñoz, Javier Iglesias Guiu, Ricardo Illia, Javier Inglesi, Jorge Itala, Carlos Jakob, Ernesto Jordán, Graciela Keklikian, Eduardo Lane, Paulina Araceli Lantigua Cruz, Enrique H. R. Lastreto, Carlos Lavarello, Roberto Lede, Baltazar Lema, Leo Lencioni, Eduardo Lombardi, Antonio Lorusso, Guillermo Lovazzano, Marcelo Lumgruber, João Bosco Machado da Silveira, João Carlos Mantese, Carlos Marchese, Maribel Martínez Díaz, José María Méndez Ribas, Javier Moleón Alegre, José Antonio Nascimento Filho, J. Navarro Clemente, Bussamãra Neme, Roberto Nicholson, Jorge Novelli, Alejandro Novo Domínguez, Silvia Oizerovich, Carlos Ortega Soler, María Celeste Osorio Wender, Osvaldo Parada, Sérgio Pereira da Cunha, Rosires Pereira de Andrade, Bautista Pérez Ballester, Patricia Perfumo, Suzana Pessini, Rafael Pineda, Araken Irere Pinto, João Pinto e Silva, Mario Fábio Prata Lima, Miguel Prats Esteve, Héctor Rodríguez Mesa, Edgardo Daniel Rolla, Alberto Roseto, Antonio Rubino de Azevedo, Maurício M. Sabino de Freitas, Antonio Salomão, Carlos Salvatore, João Sampaio Goes, Carlos Sánchez Basurto, Juan San Román Terán, Jorge Souen, Giuseppe Sperotto, Gerardo Strada Sáenz, Carlos Alberto Tidone, José Savino Trezza, Graciela Scagliotti, Alberto Szereszewsky, Francisco Uranga Imaz, José Usandizaga, J. Vanrell Díaz, Umberto Veronesi, Luiz Carlos Viana, Raúl Winograd, Silvina Witis, Marcelo Zugaib

**Fuentes científicas (OyG)**

Acta Ginecológica	European Journal of Endocrinology	Lancet
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Maturitas
Actualización Gineco Obstétrica	European Urology	Mayo Clinic Proceedings
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC)	Fertility and Sterility	Médecine et Hygiène
American Family Physician	Geriatrics	Medicina Clínica
American Journal of Clinical Nutrition	Gynaecology Forum	Medicina-Buenos Aires
American Journal of Clinical Pathology	Gynecologic and Obstetric Investigation	Menopausal Medicine
American Journal of Medicine	Gynecologic Oncology	Menopause
American Journal of Obstetrics and Gynecology	Gynecological Endocrinology	New England Journal of Medicine
Annals of Internal Medicine	Hormone Research	New Zealand Medical Journal
Annals of Pharmacotherapy	Hospital Practice	Nutrition
ANZJOG	Human Reproduction	Obstetrical and Gynecological Survey
Archives of Family Medicine	Hypertension	Obstetricia y Ginecología Latino-Americana
Archives of Internal Medicine	Hypertension in Pregnancy	Obstetrics & Gynecology
Archives of Medical Research	Infectious Diseases in Clinical Practice	Obstetrics and Gynecology Clinics of North America
Archives of Pediatric & Adolescent Medicine	International Journal of Cancer	Osteoporosis International
Arquivos da Maternidade Dr. Alfredo Costa	International Journal of Epidemiology	Pediatrics
Artemis	International Journal of Fertility	Perspectives on Sexual and Reproductive Health
Arthritis and Rheumatism	International Journal of Gynecological Cancer	Pharmacotherapy
Arzneimittel Forschung (Drug Research)	International Journal of Gynecological Pathology	Placenta
Atherosclerosis	International Journal of Obstetric Anesthesia	Plastic and Reconstructive Surgery
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology	International Journal of Urogynecology and Pelvic Floor Dysfunction	Postgraduate Medicine
BMJ	International Urogynecology Journal	Prenatal Diagnosis
Brazilian Journal of Infectious Diseases	JAMA	Public Health
British Medical Journal of Obstetrics and Gynaecology (ex-BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology)	Journal of Bone and Mineral Research	QJM
Bulletin du Cancer	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	Radiotherapy and Oncology
Bulletin of the World Health Organization	Journal of Clinical Oncology	Reproduction
Calcified Tissue International	Journal of Endocrinology	Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders
Canadian Medical Association Journal	Journal of Family Planning and Reproductive Health Care	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Cancer	Journal of Formosan Medical Association	Revista Colombiana de Menopausia
Cancer Causes and Control	Journal of Human Hypertension	Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología
Chinese Medical Journal	Journal of Infectious Diseases	Revista Cubana de Higiene y Epidemiología
Climateric	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	Revista de Colposcopia
Clinical Endocrinology	Journal of Medical Ultrasound	Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Clinical Infectious Diseases	Journal of Nutrition	Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Clinical Nutrition	Journal of Obstetrics and Gynaecology	Revista Ginecología y Obstetricia de México
Clinical Oncology	Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing	Revista Panamericana de Salud Pública
Clinical Therapeutics	Journal of Pediatric Nursing	Salud(i)Ciencia
Contemporary Obstetrics and Gynecology	Journal of Perinatal Medicine	São Paulo Medical Journal
Contraception	Journal of Perinatology	Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Critical Care Medicine	Journal of Reproductive Medicine	Sexually Transmitted Diseases
Current Obstetrics & Gynaecology	Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists	Southern Medical Journal
Current Therapeutic Research	Journal of the American Board of Family Practice	Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy
Current Women's Health Reports	Journal of the Society for Gynecologic Investigation	Trabajos Distinguidos Cardiología
Diabetes Care	Journal of Ultrasound in Medicine	Trabajos Distinguidos Cirugía
Drug Safety	Journal of Urology	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Drugs	Journal of Women's Health	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Endocrine Reviews	Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine	Trabajos Distinguidos Pediatría
European Journal of Clinical Nutrition	Kaohsiung Journal of Medical Sciences	Toxicological Sciences
European Journal of Contraception and Reproductive Health Care		Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
		West Indian Medical Journal



**Sociedad Iberoamericana de Información Científica**

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

**Consultor Honorario**  
Carlos Bertolasi †



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo en [www.sic.info](http://www.sic.info)

**Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)**

Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901,  
[comunicaciones@siicsalud.com](mailto:comunicaciones@siicsalud.com)  
[www.sic.info](http://www.sic.info)

Los artículos de Trabajos Distinguidos (TD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC Data Bases por Laboratorios Bagó. Los artículos de la colección TD son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de TD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Laboratorios Bagó no se hace responsable por los conceptos que se expresan en esta publicación. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, mayo de 2010. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley Nº 11.723.



## Artículos distinguidos

<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

# A - Traquelectomía Radical Abdominal Laparoscópica Asistida por Robot en el Cáncer de Cérnix Temprano para Preservar la Fertilidad

Jan Persson, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Senior consultant, Head of Department of Gynecological Surgery, Director of Minimally Invasive and Robot Assisted Surgery, Department of Obstetrics and Gynecology, Lund University Hospital, Lund, Suecia

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/autorb.php/107475](http://www.siicsalud.com/dato/autorb.php/107475)

 Artículo completo en inglés (full text), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*Radical trachelectomy in conjunction with pelvic lymphadenectomy is an established and safe method to preserve fertility in selected cases of early cervical cancer. The absolute majority of publications encompass radical trachelectomy performed vaginally preceded by a laparoscopic pelvic lymphadenectomy (Dargent's operation). The invasiveness of an open abdominal trachelectomy and the complexity of a traditional laparoscopic abdominal trachelectomy may explain this dual approach. Despite more than 20 years of videolaparoscopy only a few cases of the procedure with the latter approach are available. With the introduction of robot assisted laparoscopy, complex and rare procedures may be included in the laparoscopic arsenal and the first cases of a robot assisted total laparoscopic trachelectomy were published in 2008. In the present paper, our further experience of a total laparoscopic trachelectomy is presented together with a stepwise description of the robotic procedure and our view of pros and cons towards the traditional dual laparoscopic/vaginal approach. Available publications of robot assisted trachelectomy are reviewed.*

### Resumen

La traquelectomía radical junto con la linfadenectomía pelviana es un método establecido y seguro para preservar la fertilidad en casos seleccionados de cáncer de cérvix temprano. La mayoría de las publicaciones se refieren a la traquelectomía radical realizada por vía vaginal precedida por una linfadenectomía pelviana por laparoscopia (cirugía de Dargent). La invasividad de una traquelectomía abdominal abierta y la complejidad de una traquelectomía abdominal laparoscópica tradicional podrían explicar ese doble abordaje. A pesar de más de 20 años de videolaparoscopia sólo en algunos casos se aplicó la traquelectomía laparoscópica abdominal tradicional. Con la introducción de la laparoscopia asistida por robot, las posibilidades laparoscópicas podrían incluir procedimientos raros y complejos, y los primeros casos de traquelectomía total laparoscópica asistida por robot se publicaron en 2008. En el presente artículo presentamos nuestra experiencia en traquelectomía total laparoscópica junto con una descripción escalonada del procedimiento robótico y una revisión de los pros y los contras frente al abordaje laparoscópico/vaginal tradicional. Se revisaron las publicaciones disponibles sobre traquelectomía asistida por robot.

### Introducción

La traquelectomía radical vaginal junto con la linfadenectomía pelviana laparoscópica para preservar la fertilidad de las mujeres con cáncer de cérvix temprano fue descrita por primera vez por Dargent en 1994.<sup>1</sup> Alternativamente, el procedimiento puede realizarse en forma abierta.<sup>2,3</sup> Se publicaron unos pocos casos de traquelectomía realizada mediante laparoscopia tradicional, pero el método no logró popularizarse, probablemente debido a su complejidad.<sup>4-6</sup> En total, se publicaron más de 900 casos de traquelectomía con preservación de la fertilidad, y de éstos, 760 con el abordaje laparoscópico y vaginal.<sup>7</sup> El procedimiento se considera tan seguro como una histerectomía radical, con una tasa de recurrencia de menos de 5% y una mortalidad de menos de 3% cuando se aplican criterios de selección estrictos.<sup>8-12</sup>

En general, sólo las mujeres bien informadas, sin antecedentes de infertilidad y con un fuerte deseo de conservar su fertilidad son las candidatas para la traquelectomía conservadora de la fertilidad.

La selección incluye los cánceres cervicales epiteliales escamosos o adenoescamosos en estadio 1A1 (con invasión del espacio linfovascular) hasta 1B1  $\leq$  2 cm. Generalmente se propone un criterio más restrictivo en los casos de adenocarcinomas con histologías particulares de alto riesgo, como los de células claras o los cánceres neuroendocrinos. Por ello, antes de la recomendación se necesita obtener una muestra apropiada para el examen histológico. Más aun, el tumor debe estar limitado al cuello permitiendo que se conserven 5 a 10 mm, con un margen adecuado desde el frente del tumor en la pieza extirpada. Una evaluación prequirúrgica con resonancia magnética nuclear (RMN) es obligatoria salvo que el grueso del tumor hubiese sido removido mediante conización. Se debería usar una ecografía vaginal de alta definición para medir el largo del cuello uterino antes de la cirugía. Debe solicitarse una tomografía computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis para descartar la diseminación de la enfermedad. Si se aplican esos criterios, alrededor del 45% de las mujeres menores de 40 años con un cáncer de cérvix quirúrgico serían candidatas

**Tabla 1.** Resumen de los casos de traquelectomía radical laparoscópica asistida por robot con conservación de la fertilidad descritos en la bibliografía y en nuestra experiencia personal.

Autor	Edad	Estadio y tipo tumoral	Conservación de las arterias uterinas	Tiempo quirúrgico (min)** - Hemorragias (ml)	Longitud del cuello remanente***	Cerclaje	Estadía hospitalaria posoperatoria (días)	Seguimiento (meses) Recurrencia (Sí/No)	Cirugía radical	Embarazo
Persson J										
	32	1B1 ca-esc*	Sí	387 - 100	11	Sí Prolene	5	19 No	Sí	Sin intentos
	35	1A2 ad-ca*	Sí	358 - 150	12	Sí Prolene	2	18 No	Sí	Sí
	27	1A1+IELV ca-esc	Sí	299 - 250	12	Sí Prolene	3	15 No	Sí	No logrado
	24	1A1+IELV ca-esc	Sí	356 - 150	10	Sí Prolene	2	18 No	Sí	Sí
	39	1B1 ad-ca	Sí	268 - 100	8	Sí Prolene	2	1 No	No, márgenes insuficientes. Quimioterapia y radioterapia	Histología definitiva adenocarcinoma intracervical de 3 cm
Burnett et al.										
Seis pacientes en total	25-30	1B1 2 ca-esc 4 ad-ca	Sí, en todas las pacientes	360 (278-396) - 108 (50-250)	ND ****	Sí sutura	Mediana 1 (entre 1-2)	Entre 9-13 meses No	5 radical 1 márgenes cervicales insuficientes	0/6
Geisler et al.										
		1B1 ad-sarc*	No	172 - 100	ND	Sí	ND	ND	Sí	ND
Chuang et al.										
		1A 2	No	345 - 200	ND	Sí	2	ND	Sí	ND

\* ca-esc = cáncer epitelial escamoso; ad-ca = adenocarcinoma; ad-sarc = adenosarcoma. \*\* De piel a piel (desde la primera incisión al cierre de la última sutura). \*\*\* Medida por ecografía transvaginal durante el seguimiento. \*\*\*\* ND = no definido.

potenciales para la cirugía conservadora de la fertilidad.<sup>13</sup> Sorprendentemente, por alguna razón desconocida y a pesar del uso de ese criterio de fecundidad, Ramírez y col. informan que sólo el 43% de las mujeres sometidas a esta cirugía intentan quedar embarazadas.<sup>10</sup> Sin embargo, se logra una tasa de embarazo del 70% luego de la traquelectomía en las mujeres con deseo de concebir.<sup>10</sup>

El sistema Da Vinci (Da Vinci® Surgical System, Intuitive Surgical Inc, CA, EE.UU.) fue aprobado en abril de 2005 por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos para procedimientos ginecológicos. El sistema dispone de instrumentos que cuentan con efectores terminales ("muñecas") en sus extremos, reducción de movimientos, eliminación del temblor, una visión estable tridimensional del campo quirúrgico y una posición ergonómica de trabajo. Estos rasgos pueden ayudar al cirujano a superar algunas limitaciones asociadas a la cirugía laparoscópica tradicional.

El *Lund Hospital University* es un centro de atención de alta complejidad para cirugía ginecológica oncológica que atiende aproximadamente 40 a 50 cánceres de cérvix quirúrgicos por año. La cirugía asistida por robot se introdujo en octubre de 2005 luego de un programa de entrenamiento de cirujanos y equipos quirúrgicos. En nuestra institución, hasta ahora se trataron 480 mujeres mediante este nuevo abordaje, principalmente con cánceres ginecológicos. Después de haber implementado las histerectomías radicales asistidas por robot como un procedimiento estándar, la primera traquelectomía asistida por robot se llevó a cabo en diciembre de 2007.<sup>14,15</sup> De ahí en más, se describieron procedimientos similares en otros establecimientos.<sup>16-18</sup>

El objetivo de este artículo es brindar una descripción de la técnica de la traquelectomía laparoscópica asistida por robot, discutir los pros y los contras frente al doble abordaje laparoscópico y vaginal y presentar nuestra experiencia en traquelectomía laparoscópica asistida por robot. Se revisan también otras publicaciones sobre traquelectomía asistida por robot.

## Material y métodos

Entre diciembre de 2007 y julio de 2009, cinco mujeres con cáncer de cérvix temprano fueron tratadas con traquelectomía laparoscópica asistida por robot en el departamento de Obstetricia y Ginecología del *Lund University Hospital*, Lund, Suecia.

Todas las pacientes fueron cuidadosamente informadas sobre el procedimiento y sobre la opción de una traquelectomía vaginal tradicional o una histerectomía radical, y dieron su consentimiento. También informamos a las mujeres sobre los criterios histológicos necesarios para completar el procedimiento (ganglio centinela negativo y ausencia de tumor en la pieza proximal separada en una biopsia por congelación durante la cirugía y la presencia de márgenes adecuados sin ganglios linfáticos metastásicos en la histología definitiva). Es más, les informamos acerca del riesgo de parto prematuro y de la necesidad de cesárea en caso de lograrse una traquelectomía exitosa.

Las mujeres fueron examinadas antes de la cirugía con una TAC de tórax, abdomen y pelvis. Los tumores macroscópicos fueron evaluados con RMN y ecografía vaginal de alta resolución, salvo que el grueso del tumor se hubiese removido mediante conización. El largo del cuello uterino se midió por ecografía vaginal para ayudar a decidir el nivel óptimo del corte transversal durante la cirugía.

Todas las mujeres fueron controladas de forma regular como parte de un protocolo clínico y el programa de seguimiento para procedimientos asistidos por robot. Desde el comienzo de la cirugía asistida por robot se usaron protocolos detallados para la recuperación de los datos perioperatorios y de seguimiento en todas las pacientes. Todos los datos fueron ingresados consecutivamente en un registro de calidad computarizado instituido para todas las cirugías ginecológicas asistidas por robot, exigido y aprobado por la administración del hospital. Para el presente artículo, recuperamos los datos de las mujeres programadas para traquelectomía radical y linfadenectomía pelviana laparoscópica asistida por robot. El estudio fue aprobado por el *Institutional Review Board* regional.

Para identificar otras publicaciones sobre traquelectomía laparoscópica asistida por robot, usamos las palabras "traquelectomía" y "robot" y buscamos en las bases de datos PubMed, MD Consult y la Web of Science, y realizamos una búsqueda en Google con las mismas palabras.

### Técnica quirúrgica

El día previo a la cirugía (aproximadamente 18 horas antes de iniciar el procedimiento) se inyectaron por vía submucosa 120 MBq de <sup>99</sup>Tecnecio nanocoloide en cuatro puntos alrededor del tumor, y a la hora se realizó un centellograma como parte de un estudio paralelo en todas las pacientes programadas para cirugía por cáncer de cérvix. El objetivo del centellograma era proveer una visión de la captación del radiotrazador para facilitar el rastreo con la sonda gamma laparoscópica durante la cirugía (Neo2000® laparoscopic probe, Neoprobe Corporation, Dublin, Ohio, EE.UU.). Los ganglios centinelas identificados se enviaron para biopsia por congelación.

Para el procedimiento usamos un sistema Da Vinci estándar de cuatro brazos o Da Vinci S. El robot se ubicó entre las piernas de la paciente con ella posicionada a aproximadamente 30 grados en Trendelenburg antes de acoplar los brazos del robot. Se usó un robot estándar de 4 brazos para la cirugía pélvica.<sup>14,15</sup> El puerto óptico (trócar con balón inflable de 12 mm Tyco, Tyco Health Care, Oriscany Falls, NY, EE.UU.) se introdujo en una posición inmediatamente craneal respecto del ombligo usando la técnica de Hasson. Como instrumentos robóticos usamos una tijera monopolar (tijera curva monopolar), una espátula monopolar (espátula de cauterización permanente), un fórceps bipolar (*PK o Fenestrated bipolar dissecting forceps*), un portaaguja (controlador de agujas grande) y una pinza (*"Cadiere Forceps"*). Además se colocaron dos trócares de asistencia (Excel® 12 mm Ethicon Inc, Somerville, NJ, EE.UU. y Versasel® Plus 15 mm, Auto Suture/Tyco Health care, Oriscany Falls, NY) con el trócar de 15 mm usado para recuperación de los ganglios linfáticos en una bolsa recolectora reinsertable (LINA Medical, Glostrup, Dinamarca).

Siguiendo los espacios paravesical y pararrectal, se detectaron los ganglios centinela mediante la sonda gamma laparoscópica. Luego de determinarse la ausencia de metástasis en ellos por medio de biopsia por congelación, se realizó la linfadenectomía pélvica compartimentada.<sup>14</sup> Disecamos la vejiga en la línea media, evitando los ligamentos infundíbulo pélvico y redondo, y aislamos las arterias uterinas en sus orígenes laterales. Las aletas posteriores de los ligamentos anchos se dividieron hasta los ligamentos sacrouterinos en forma paralela a los uréteres, los cuales disecamos y visualizamos también en los lados ventral y proximal de las arterias uterinas. Durante esta parte del procedimiento, la arteria uterina aislada fue delicadamente levantada y lateralizada con un lazo vascular sostenido por el cuarto brazo robótico. En total, esto permitió una disección segura de los parametrios superiores preservando las arterias uterinas principales y la identificación de sus ramas descendentes. Los parametrios superiores se removieron ya que obstruían la visión más distal y se enviaron por separado para su estudio por congelación.

Los uréteres se retrajeron lateralmente para disecar y dividir el ligamento anterior, el parametrio inferior y el paracolp. Las partes laterales del ligamento sacrouterino se retrajeron lateralmente junto con las fibras identificadas de los nervios ileohigogástricos antes de dividir la parte medial de los ligamentos sacrouterinos a la longitud apropiada. Los lazos vasculares se usaron también para una retracción suave de los uréteres y de los ligamentos sacrouterinos laterales.

**Tabla 2.** Visión personal sobre las posibles ventajas y desventajas de la traquelectomía radical laparoscópica asistida por robot en comparación con la combinación de linfadenectomía laparoscópica y la traquelectomía vaginal (cirugía de Dargent) para la conservación de la fertilidad en el cáncer de cuello uterino temprano.

	Traquelectomía radical vaginal	Traquelectomía radical laparoscópica asistida por robot
Documentación de seguridad y factibilidad	+++	0 (+)
Adopción de la técnica	-	++
Adaptación de la disección parametrial	+	+++
Posibilidad de disección con conservación de nervios	-	+++
Conversión a histerectomía radical	+	+++
Tiempo quirúrgico	++	-
Control del nivel de transección cervical	++	+++
Colocación de cerclaje/riesgo de rechazo/erosión	+	++

Entonces, las ramas descendentes de las arterias uterinas se ligaron bilateralmente y se inyectaron 10 UI de un análogo de la vasopresina (Pitressin®, Parkdale Pharmaceuticals Inc, Rochester, MI, EE.UU.) en el cuello, justo antes de su transección.

El nivel de la transección se determinó teniendo en mente la imagen ecográfica prequirúrgica. Para la evaluación histológica, usamos una espátula monopolar de extremo pequeño con corriente para minimizar el daño térmico en el área reseca. Se sostuvo una esponja vaginal con fórceps para delimitar los fórnices vaginales y evitar fugas de CO<sub>2</sub>. La vagina se incidió anteriormente y la longitud de la cúpula vaginal fue controlada en forma continua desde el interior de la vagina. El espécimen (cuello) fue removido por vía vaginal y el útero remanente unido a los anexos, a los ligamentos redondos y a las arterias uterinas intactas. No se usó ningún manipulador uterino. Una biopsia por rasurado de la parte distal del útero remanente o el espécimen, se envió para su estudio por congelación para asegurar la radicalidad. Durante estos últimos procedimientos, se usó un bisturí frío para obtener el espécimen y lograr la mejor evaluación posible por congelación. Luego se suturó la vagina al cuello remanente sólo con suturas de colchonero con Vicryl® 2-0 en una aguja CT-1 (Ethicon GMBH, Norderstedt, Alemania) invirtiendo el exterior de la vagina hacia el cuello. Finalmente, se colocó un cerclaje permanente con una sutura de Prolene® 2-0 (Ethicon GMBH, Norderstedt, Alemania). Se usó el robot para todas las etapas del procedimiento.

Suturamos la fascia sólo en el sitio de los 15 mm y los puertos umbilicales.

Se indicó profilaxis por vía oral (0.8 g de metronidazol y 0.2 g de doxiciclina) 4 horas antes de la cirugía. Se administró heparina de bajo peso molecular (enoxaparina sódica) durante 5 días de posoperatorio.

### Casos y resultados

Hasta ahora, se trataron 5 mujeres mediante traquelectomía laparoscópica total asistida por robot. En una de las dos mujeres que buscaron un embarazo, una gestación espontánea lamentablemente terminó en un aborto legal. No hubo recurrencias tumorales.

Sólo se identificaron tres publicaciones con un total de ocho casos.<sup>16-18</sup> En la Tabla 1 se muestra un resumen de datos clínicos de nuestros casos y otros publicados.

Entre los otros autores la técnica quirúrgica varía. Chuang y col. usaron un robot de tres brazos y describen una técnica donde los ligamentos redondos se transeccionan y las arterias uterinas principales se dividen en su origen. La última parte de la cirugía (colocación del cerclaje, unión del útero, curetaje cervical y biopsia cervical por rasurado) se llevó a cabo por vía

vaginal. Ellos incentivan la vía vaginal con menos necesidad del equipamiento robótico como una forma de reducir el tiempo quirúrgico.<sup>17</sup> Geisler y col. no describen en detalle la técnica operatoria pero también sacrifican las arterias uterinas principales.<sup>16</sup> Burnett y col. informan seis casos y usan una técnica similar a la nuestra, incluso en la conservación de las arterias uterinas.<sup>18</sup>

Todos los autores usaron sutura de monofilamento para el cerclaje interno colocado con el robot. Para delinear los fórnicos vaginales dos autores usaron una esponja o una varilla, y otro, una sonda plástica vaginal (Apple Medical Corp., Marlborough, Massachusetts, EE.UU.).<sup>16-18</sup>

Burnett describe dos complicaciones en seis pacientes. Una hernia de intestino delgado a través de un puerto lateral de 8 mm (robot) 4 días luego de la cirugía y una hemorragia originada en la arteria epigástrica inferior que resultó en una equimosis autolimitada con requerimiento de transfusión de dos unidades de sangre. Ni Chuang y col. ni Geisler y col. señalaron ninguna complicación perioperatoria.<sup>16,17</sup> En nuestra experiencia, una paciente presentó una elevación transitoria de los niveles de PCR y fue tratada preventivamente con antibióticos. Otra paciente experimentó un linfedema proximal transitorio en el abdomen inferior y en la cara superior interna de sus muslos.

## Discusión

En muchas partes del mundo, la incidencia del cáncer de cuello uterino está en descenso y en algunos países industriales la incidencia es menor de 10 por 100 000 mujeres. Por otro lado, en el mundo en vías de desarrollo, el cáncer de cérvix sigue siendo el cáncer más frecuente en las mujeres jóvenes.<sup>19</sup> Sobre todo, se estima que aproximadamente un tercio de los cánceres de cuello se diagnostican en mujeres de entre 28 y 39 años. En las últimas décadas, la tasa de natalidad entre las mujeres mayores de 35 años se incrementó, en especial en las áreas más urbanas de Occidente. En Suecia (2006) el promedio de edad de las mujeres que dieron a luz por primera vez fue de 29 años, y en Estocolmo, la ciudad más grande de Suecia, la proporción de mujeres que dan a luz a su primer hijo a los 35 años o más aumentó de 6.6% a casi el 20% en las últimas tres décadas (fuente: estadísticas de Suecia). Seguramente, este cambio demográfico es evidente en muchos países industrializados de Occidente. Es así que, pese a una baja incidencia de cáncer de cérvix, una mayor cantidad de nulíparas estarán en riesgo de contraerlo y serán potenciales candidatas a cirugías conservadoras de la fertilidad.

Creemos que el abordaje robótico de la traquelectomía tiene ventajas potenciales. Aun los centros más grandes pueden tener dificultades para encontrar suficientes casos para lograr y mantener una buena habilidad quirúrgica en un procedimiento tan complejo como la traquelectomía vaginal. Especialmente en un escenario donde el robot se usa con frecuencia para otros procedimientos ginecológicos oncológicos avanzados, transformar una histerectomía radical robótica a una traquelectomía radical robótica parece una opción plausible.

Más aun, durante el abordaje vaginal es difícil adaptar individualmente la extensión de la radicalidad y realizar la disección con conservación de los nervios. Se ha sugerido que más disección laparoscópica podría mejorar la radicalidad y precisión del procedimiento.<sup>20,21</sup>

Hemos descrito una técnica para realizar una parametrectomía separada, así como el uso de técnicas con radiotrazador y una sonda gamma laparoscópica para los ganglios centinela. Esto vuelve aun más conveniente la adaptación de la radicalidad y la reducción de la morbilidad del procedimiento.

Identificar el nivel óptimo de transección del cuello es la parte más delicada de la traquelectomía conservadora de la

fertilidad y puede resultar difícil tanto en la traquelectomía vaginal como en el abordaje asistido por robot. Según nuestra experiencia, la combinación de la medición prequirúrgica de la longitud cervical y la estimación visual del contorno uterino posibilita una decisión adecuada acerca del nivel de transección durante el abordaje asistido por robot. A modo de ejemplo, en nuestra experiencia, la longitud cervical oscila entre 8 y 12 mm en el seguimiento. Sin embargo, una desventaja del abordaje robótico es lograr una biopsia por rasurado del cuello uterino remanente sin daño térmico. Es así que durante el abordaje robótico el desafío es realizar la transección cervical con control hemostático pero de manera que no cause demasiado daño térmico en el cuello remanente o en el espécimen. Creemos que el uso de vasopresina en combinación con la ligadura de la arteria uterina descendente provee una hemostasia suficiente para permitir la utilización del bisturí por diatermia con corriente alterna y así minimizar el daño térmico. Los especímenes del cuello resecado deberían tomarse con bisturí frío. En caso de ganglios centinela positivos o de márgenes positivos en el estudio por congelación creemos conveniente convertir la traquelectomía robótica a una histerectomía radical en cualquier etapa del procedimiento.

Como el ligamento ancho se abre durante la traquelectomía asistida por robot es recomendable colocar una sutura permanente alrededor del cuello bajo un buen control visual. En nuestros casos, para la transposición ovárica se realizó una segunda laparoscopia tres semanas después de la traquelectomía en una mujer con márgenes insuficientes. No se detectaron adherencias pelvianas y la sutura usada para el cerclaje cervical se encontraba totalmente cubierta por peritoneo. Una sutura de monofilamento no reabsorbible, por ej., polipropileno, es quizá la mejor opción, ya que el riesgo de que albergue microorganismos es menor en comparación con las suturas trenzadas.

Frente a la cirugía abierta y a la laparoscopia tradicional, la robótica facilita la plena conservación de la circulación sanguínea del útero.

La conservación de la fertilidad es un tema clave para las pacientes sometidas a traquelectomía radical. Diversos autores informaron embarazos exitosos luego de la transección de las arterias uterinas.<sup>22,23</sup> Sin embargo, no puede descartarse que la perfusión uterina alterada afecte negativamente el resultado obstétrico en casos individuales. La traquelectomía vaginal radical no afecta el suministro de sangre desde las arterias uterinas principales.<sup>24</sup> Las características de la disección del robot pueden facilitar esta delicada parte del procedimiento al permitir la conservación plena de la circulación sanguínea uterina como lo demuestra nuestra experiencia y el informe de Burnett y col.<sup>15,18</sup>

El tiempo quirúrgico relativamente prolongado en nuestros casos se debe al nivel de desarrollo y a lo novedoso del procedimiento y a los tiempos de espera para los estudios de congelación (35-40 minutos cada uno). Dada nuestra experiencia previa con curvas de aprendizaje empinadas en otros procedimientos complejos asistidos por robot en nuestra institución, y la tendencia a reducir los tiempos quirúrgicos en nuestras series, creemos que esto también se dará con las próximas traquelectomías radicales laparoscópicas asistidas por robot.<sup>14</sup>

Los procedimientos laparoscópicos para el cáncer de cérvix y de endometrio han sido criticados, ya que pueden aumentar el riesgo de diseminación intraabdominal de células tumorales durante la apertura de la vagina. La importancia de la higiene de la cirugía tumoral no puede subestimarse y deben hacerse todos los esfuerzos para reducir el riesgo de contaminación intraabdominal con células tumorales. Creemos recomendable el uso sistemático de bolsas recolectoras laparoscópicas para los ganglios linfáticos y los especímenes uterinos. Por otro

lado, durante la traquelectomía vaginal, los instrumentos se introducen reiteradamente en el abdomen a través de la vagina y el cuello es habitualmente cubierto con la cúpula vaginal diseccionada. En teoría, las células tumorales aún pueden transportarse al retroperitoneo. Si se lo desea, una disección vaginal igual y la cobertura del cuello pueden usarse como la parte inicial de la traquelectomía asistida por robot. Otras desventajas de la asistencia robótica son el alto costo de inversión y de mantenimiento del robot Da Vinci. Es más, la cantidad de trócares usada probablemente sea mayor que en la laparoscopia convencional.

La Tabla 2 resume nuestra impresión de las posibles ventajas y desventajas de la traquelectomía laparoscópica asistida por robot frente a la cirugía de Dargent.

Obviamente, la selección de casos para traquelectomía es tan importante en la traquelectomía asistida por robot como en los demás abordajes. En nuestras series, una mujer tuvo márgenes insuficientes. La estadificación prequirúrgica luego de la RMN y la evaluación clínica señaló un adenocarcinoma 1B1 de 2 cm. La evaluación histológica

definitiva informó un tumor de más de 3 cm. Debe tenerse en cuenta que la RMN no siempre da una estimación confiable del tamaño tumoral.

En conclusión, creemos que la traquelectomía abdominal laparoscópica asistida por robot es una alternativa factible al abordaje combinado laparoscópico y vaginal, especialmente en un escenario donde el robot se usa frecuentemente para otros procedimientos ginecológicos oncológicos avanzados. Las propiedades del robot pueden facilitar todos los pasos de la operación y permitir la conservación plena del suministro sanguíneo uterino así como una adaptación individual de la radicalidad del procedimiento, la disección con conservación de los nervios, un nivel adecuado de transección cervical y la colocación del cerclaje cervical bajo control visual. Creemos que el principal argumento en contra de la traquelectomía asistida por robot es la falta de datos sólidos de seguimiento. Por esto, es responsabilidad de todos los centros que realizan traquelectomías asistidas por robot que sigan cuidadosamente a las pacientes para dar a conocer sus experiencias.

Jan Persson es supervisor de cirugía con el robot Da Vinci.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Recepción: 12/11/2009 - Aprobación: 24/4/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
www.siic.salud.com

## Bibliografía

- Dargent D, Brun JL, Remy I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. Society of Gynecologic Oncologists- Abstract. *Gynecol Oncol* 52:105-8, 1994.
- Ungár L, Pálfalvi L, Hogg R, Siklós P, Boyle DC, Del Priore G, Smith JR. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG* 112(3):366-9, 2005.
- Rodriguez M, Guimars O, Rose PG. Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 185(2):370-4, 2001.
- Cibula D, Ungar L, Palfalvi L, Bino B, Kuzel D. Laparoscopic abdominal radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 97:707-9, 2005.
- Lee CL, Huang KG, Wang CJ, Yen CF, Lai CH. Laparoscopic radical trachelectomy for stage 1B1 cervical cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 10:111-5, 2003.
- Pomel C, Castaigne D, Athallah D, Lauratet B, Camatte S, Morice P, Dauplat J. Laparoscopic (typell Piver-Like) radical trachelectomy. *Eur J Surg Oncol* 28:302, 2002.
- Shepherd JH, Milliken DA. Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 20(6):395-400, 2008.
- Covens A, Shaw P, Murphy J, DePetrillo D, Lickrish G, Laframboise S, Rosen B. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy with stage 1A-B carcinoma of the cervix? *Cancer* 86:2273-9, 1999.
- Shepherd JH, Mould T, Oram DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *Br J Obstet Gynecol* 108:882-5, 2001.
- Ramirez PT, Schmeler KM, Frumovotz M. Fertility preservation in patients with early cervical cancer: Radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 110(3 Suppl.2):25-8, 2008.
- Abu-Rustum N, Sonoda Y, Black D, Levine D, Chi D, Barakat R. Fertility-sparing radical trachelectomy for cervical carcinoma: Technique and review of the literature. *Gynecol Oncol* 103:807-13, 2006.
- Schlaerth JB, Spirtos NM, Schlaerth AC. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 188:29-34, 2003.
- Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Chi DS, Brown CL, Poyner EA, Barakat RR. A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: how many patients may be eligible? *Gynecol Oncol* 95(3):534-8, 2004.
- Persson J, Reynisson P, Borgfeldt C, Kannisto P, Lindahl B, Bossmar T. Robot assisted laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with short and long term morbidity data. *Gynecol Oncol* 113(2):185-90, 2009.
- Persson J, Kannisto P, Bossmar T. Robot-assisted abdominal laparoscopic radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 111(3):564-7, 2008. Epub 2008 Jul 11.
- Geisler JP, Orr CJ, Manahan KJ. Robotically assisted total laparoscopic radical trachelectomy for fertility sparing in stage 1B1 adenosarcoma of the cervix. *Laparosc Endosc Adv Surg Tech A* 18(5):727-9, 2008.
- Chuang LT, Lerner DL, Liu CS, Nezhat FR. Fertility-sparing robotic-assisted radical trachelectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy in early-stage cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 15(6):767-70, 2008.
- Burnett AF, Stone PJ, Duckworth LA, Roman JJ. Robotic radical trachelectomy for preservation of fertility in early cervical cancer: case series and description of technique. *J Minimally Inv Gynecol* 5:569-72, 2009.
- Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 110(3 Suppl.2):S4-7, 2008.
- Magrina JF, Kho RM, Weaver AL, Montero RP, Magtibay PM. Robotic radical hysterectomy: comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 109:86-91, 2008.
- Liang Z, Xu H, Chen Y, Li Y, Chang Q, Shi C. Laparoscopic radical trachelectomy or parametrectomy and pelvic and para-aortic lymphadenectomy for cervical or vaginal stump carcinoma: report of six cases. *Int J Cancer* 16:1713-16, 2006.
- Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Black D, Levine DA, Chi DS, Barakat RR. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: technique and review of the literature. *Gynecol Oncol* 103(3):807-13, 2006. Epub 2006 Jul 11.
- Palfalvi L, Ungar L, Boyle DC, Del Priore G, Smith JR. Announcement of healthy baby born following abdominal radical trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer* 13(2):250, 2003.
- Klemm P, Tozzi R, Köhler C, Hertel H, Schneider A. Does radical trachelectomy influence uterine blood supply? *Gynecol Oncol* 96:283-286, 2005.

# Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - La Vascularización Ecográfica Ovárica Tridimensional en Mujeres con Mala Respuesta Ovárica durante el Tratamiento de Reproducción Asistida y su Valor Predictivo

Jayaprakasan K, Al-Hasie H, Raine-Fenning N y colaboradores

University of Nottingham, Nottingham, Reino Unido

[The Three-Dimensional Ultrasonographic Ovarian Vascularity of Women Developing Poor Ovarian Response During Assisted Reproduction Treatment and Its Predictive Value]

*Fertility and Sterility* 92(6):1862-1869, Dic 2009

*El flujo sanguíneo ovárico determinado por ecografía tridimensional fue similar tanto en las mujeres con respuesta normal como con mala respuesta ovárica a los tratamientos de estimulación de los programas de reproducción asistida. Sin embargo, el recuento de folículos del antro y el volumen ovárico son menores en las pacientes con mala respuesta.*

En los tratamientos convencionales de reproducción asistida (TCRA) se induce una respuesta ovárica multifolicular por medio de la administración de gonadotrofinas, con el objetivo de maximizar la cantidad de ovocitos y, por ende, de embriones viables para el proceso de transferencia. La respuesta ovárica a esta estimulación es muy variable y cierta proporción de pacientes presentan respuestas ya sea excesivas o bien insuficientes, las cuales se asocian con repercusiones psicosociales y económicas negativas.

Entre los factores vinculados con la respuesta ovárica a la estimulación se mencionan parámetros genéticos y adquiridos. Si bien la mayor edad materna es la variable predictiva más importante, en las mujeres jóvenes se destaca la influencia de factores externos como el tabaquismo o las lesiones ováricas de origen quirúrgico, infeccioso o por endometriosis. Aunque se reconoce que el recuento de folículos del antro (RFA) representa un factor predictivo de la respuesta ovárica, la sensibilidad folicular depende del flujo ovárico y de la llegada de gonadotrofinas a estos folículos.

En diversos estudios se investigó la relación entre la irrigación de los ovarios y la respuesta ovárica. Los criterios de valoración de esos ensayos varían en función de la técnica de evaluación. De acuerdo con los autores, no se dispone de trabajos en los cuales se haya determinado la irrigación ovárica mediante ecografía Doppler tridimensional antes de un tratamiento de fertilización asistida. En este ensayo, se propusieron emplear esta metodología para cuantificar el flujo sanguíneo ovárico en las pacientes con mala respuesta a la estimulación y comparar su valor predictivo con el de otras variables clínicas, bioquímicas y ecográficas.

#### Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio prospectivo de observación que incluyó a mujeres de menos de 43 años con niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) inferiores a 12 UI/l en

la fase folicular y mala respuesta ovárica, definida como cancelación del ciclo o recolección de menos de 4 ovocitos después de un primer ciclo de terapia de reproducción asistida. Se designó como grupo de control a una cohorte de 100 pacientes con respuesta ovárica normal al tratamiento, en ausencia de síntomas de hiperestimulación. Se excluyeron las mujeres con antecedentes quirúrgicos ováricos o con quistes o folículos de más de 20 mm de diámetro.

Se efectuó en todas las participantes una ecografía transvaginal durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual. Mediante esta técnica se obtuvieron imágenes ecográficas bidimensionales. Por medio de métodos de reconstrucción volumétrica, se obtuvo información acerca del flujo ovárico con la aplicación de ecografía tridimensional con *Power Doppler* (3DPD). Los datos reunidos se procesaron con programas informáticos específicos que permitieron el cálculo del índice vascular (definido como el cociente entre los datos reunidos por la 3DPD y la información por colores), el índice de flujo proporcional a la intensidad de señal de 3DPD y la combinación de ambos parámetros, denominada índice de flujo y vascularización. Por otra parte, se estimó la media de la intensidad de la señal de los vóxeles grises, considerada como una representación objetiva de la densidad tisular y su aparente ecogenicidad.

El TCRA consistió en la administración de un agonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas (500 µg diarios de busarelina u 800 µg diarios de nafarelina) que se inició a mediados de la fase lútea. Después de confirmar la supresión ovárica mediante parámetros ecográficos y bioquímicos, se indicó la estimulación ovárica controlada con FSH de origen recombinante o gonadotrofina urinaria humana purificada. Se administró gonadotrofina coriónica humana cuando se confirmó la presencia de 3 folículos ováricos no menores de 18 mm.

Se definió como criterio principal de valoración a la mala respuesta ovárica. Los datos reunidos se procesaron con técnicas estadísticas específicas y se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Para cuantificar el valor predictivo de cada variable analizada se optó por el análisis de curvas de operador y receptor (ROC).

#### Resultados

Después de la aplicación de los criterios de exclusión, se conformó un grupo de estudio con 41 mujeres con mala respuesta ovárica al TCRA. En comparación con la cohorte de control ( $n = 100$ ), estas pacientes se caracterizaron por una mayor edad ( $p < 0.001$ ), así como mayor prevalencia de endometriosis ( $p < 0.05$ ) y de infertilidad de causa desconocida ( $p < 0.01$ ). Si bien los niveles iniciales de FSH fueron normales para ambos grupos, las mujeres con mala respuesta ovárica presentaban concentraciones estadísticamente más elevadas de esta hormona ( $p < 0.001$ ).

 Información adicional en [www.siiic.salud.com](http://www.siiic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

De todos modos, tanto la media de edad de estas mujeres ( $37.2 \pm 3.5$  años) como el promedio de los niveles de FSH ( $8.6 \pm 3.1$  UI/l) se encontraban dentro del intervalo normal, por lo cual no se los consideró factores predictivos de mala respuesta ovárica.

Mientras que el RFA y el volumen ovárico fueron significativamente menores en las pacientes con mala respuesta ( $p < 0.001$  para ambas variables), los restantes parámetros ecográficos (determinación tridimensional del flujo ovárico, ecogenicidad, irrigación) fueron similares en ambas cohortes.

La dosis inicial y la dosis total de gonadotropinas utilizadas en el tratamiento fueron superiores en las mujeres con mala respuesta ovárica, aunque la duración de la terapia resultó similar en ambos grupos. Las participantes con menor respuesta a la estimulación se caracterizaron por un recuento más reducido de folículos en el momento de la recolección de los ovocitos, así como por menor cantidad de estas células e índices inferiores de embarazos clínicos y continuidad de la gestación ( $p < 0.001$  para todos los parámetros). En función de la aplicación de modelos de regresión logística múltiple, se verificó que el RFA constituía el factor predictivo con mayor significación estadística vinculado con la mala respuesta ovárica al tratamiento (*odds ratio* [OR] = 0.674;  $p < 0.001$ ), si bien los niveles de FSH también se consideraron una variable predictiva de menor magnitud (OR = 1.295;  $p < 0.05$ ). De acuerdo con los valores obtenidos en el análisis del área bajo la curva, el umbral mínimo óptimo del RFA fue inferior a 11 folículos, con niveles de sensibilidad y especificidad del 83%. Estos resultados se confirmaron con la aplicación de modelos ROC.

En cambio, los parámetros ecográficos, incluidos los índices de 3DPD, no se asociaron con una mala respuesta ovárica.

## Discusión

El RFA constituye el único parámetro ecográfico asociado con una mala respuesta ovárica y con la cancelación del ciclo terapéutico en las pacientes en las cuales se propone un TCRA. Por el contrario, no se verificó una disminución del flujo sanguíneo ovárico medido por técnicas cuantitativas de angiografía por 3DPD en este grupo de mujeres. Así, la evaluación de la vascularización ovárica por este método de diagnóstico por imágenes no parece apropiada para predecir una mala respuesta ovárica o la cancelación de un ciclo de tratamiento.

En un ensayo previo en el que participaron 79 pacientes se observaron resultados disímiles, ya que se describió una reducción de la velocidad absoluta de flujo en los vasos ováricos de las mujeres con mala respuesta ovárica, si bien no se comprobaron diferencias en cuanto a la impedancia. Sin embargo, la definición de mala respuesta utilizada en ese ensayo anterior (obtención de menos de 6 ovocitos) fue distinta de la empleada en el presente análisis, en el cual el umbral se estableció en menos de 3 ovocitos. Por otra parte, en este estudio se emplearon técnicas de 3DPD, que no permiten obtener datos acerca de la velocidad de flujo, aunque los índices vascular y de flujo calculados parecen brindar información acerca del volumen del flujo y la vascularización, según se observó en modelos *in vitro*.

En una publicación anterior se mencionó la existencia de una correlación significativa entre los índices vasculares y la respuesta ovárica en términos del recuento de ovocitos y del número de folículos de más de 10 mm de diámetro en el día de administración de la gonadotropina coriónica. Sin embargo, estos parámetros no tuvieron valor predictivo independiente. Estos datos coinciden de modo parcial con los resultados obtenidos por los investigadores, si bien en

el presente análisis se definió como criterio principal de valoración la mala respuesta ovárica.

Se recuerda que el RFA representa la cantidad de folículos disponibles para el procedimiento. No obstante, los autores advierten que la sensibilidad de estos folículos a las gonadotropinas es variable y la irrigación perifolicular puede constituir un factor determinante. En función de las conclusiones de otros estudios, se especula que el flujo sanguíneo del estroma ovárico no es un marcador precoz de la mala respuesta ovárica a la estimulación controlada en mujeres jóvenes. Es probable que el flujo sanguíneo ovárico total medido por 3DPD no represente un marcador del flujo capilar de los folículos ováricos. Se propone profundizar la investigación de métodos no invasivos para detectar y cuantificar la microvasculatura perifolicular, junto con la evaluación de la angiogénesis ovárica.

## Conclusiones

La vascularización y el flujo sanguíneo ováricos, determinados mediante 3DPD, resultan similares tanto en las mujeres con respuesta normal como en aquellas con mala respuesta ovárica a los tratamientos de estimulación de los programas de reproducción asistida. Sin embargo, el RFA y el volumen ovárico fueron significativamente menores en las pacientes con mala respuesta. Un umbral menor de 11 folículos antrales se asocia con un nivel óptimo de sensibilidad y especificidad como prueba de pesquisa para predecir una mala respuesta al tratamiento.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/114943](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/114943)

## 2 - Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Durante el Embarazo

Smith M, Sanderson J

Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

[*Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy*]

*Obstetric Medicine* 3(2):59-64, Jun 2010

*El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo no se diferencia del habitual, con excepciones respecto de algunos fármacos como metotrexato y micofenolato.*

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), como la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa, suelen presentarse en adultos jóvenes. Además de la morbilidad asociada con ellas, deterioran la calidad de vida y pueden afectar la fertilidad y la evolución de los embarazos. Si bien diversos estudios han señalado que las mujeres con EII suelen tener bebés más pequeños y de menor edad gestacional, en la práctica la mayoría de las gestaciones llega a buen término. Existe consenso general respecto de que el control adecuado de la enfermedad es fundamental; no obstante, las mujeres con enfermedad activa, internaciones o intervenciones quirúrgicas tienen más riesgo de complicaciones obstétricas. El control inadecuado al momento de la concepción también parece influir en este sentido. Sin embargo, se ha postulado que, aun con un excelente control de la enfermedad, el riesgo de complicaciones es más elevado que en la población general.

El tratamiento de las EII se ha vuelto más intensivo con el tiempo, en especial en el caso de la EC. Los objetivos van más allá del alivio sintomático y comprenden la cicatrización

de la mucosa y la posibilidad de evitar cirugías u otras complicaciones.

### Preparación para el embarazo

Si el embarazo es programado, se dispone de tiempo para optimizar el control de la enfermedad con vistas a la concepción. Un aspecto importante de esta preparación es el nutricional, ya que la EII y sus tratamientos pueden provocar deficiencias específicas o síndromes generalizados de mala absorción, que afectan la disponibilidad de la vitamina B12, los folatos, las proteínas y las grasas, entre otros. También puede haber cambios estructurales debidos a la misma enfermedad o a secuelas quirúrgicas. La falta de apetito y la intolerancia a las comidas son habituales. En los embarazos se observa malnutrición proteico-calórica y poco aumento de peso, lo que se asocia con bajo peso al nacer y retraso del crecimiento intrauterino. Deben administrarse siempre suplementos de folato en dosis altas (por ejemplo, 5 mg/día) e indicarse el abandono del hábito de fumar por sus efectos deletéreos sobre el embarazo y porque es el principal factor de riesgo de aumento de la actividad y recaída de la EEI, lo que también se asocia con bajo peso al nacer. Además, aumenta la predisposición al tromboembolismo venoso, de por sí relacionado con la EII y la gestación. El tabaquismo pasivo en el neonato también incrementa su riesgo de presentar EII en el futuro.

En caso de que la paciente necesite tratamiento quirúrgico, es preferible programarlo antes de la concepción, salvo en el caso de las cirugías pélvicas, por sus efectos sobre la fertilidad.

En relación con los fármacos, las mujeres en tratamiento con metotrexato o micofenolato deben interrumpirlo al menos 3 meses antes de intentar un embarazo, además de recibir los suplementos de folato mencionados previamente, al igual que aquellas tratadas con sulfasalazina. En el caso de los hombres tratados con este agente, deben ser advertidos acerca de la posibilidad de oligospermia reversible y, tal vez, reemplazarlo por otro fármaco.

### Seguimiento e investigación

El estudio de la EII durante el embarazo no implica diferencias respecto del habitual, aunque en lo posible deben evitarse los métodos invasivos. Los controles habituales serán más frecuentes para detectar precozmente cualquier complicación o recaída.

En relación con los análisis, la proteína C-reactiva es un marcador confiable de actividad, pero debe recordarse que los niveles de hemoglobina y albúmina suelen descender durante la gestación y la eritrosedimentación tiende a aumentar. Los estudios endoscópicos se reservan para casos de necesidad aunque, según diversos estudios, la sigmoidoscopia flexible es segura. Si resultan indispensables, el segundo trimestre parece ser el período más seguro para su realización. También deben evitarse estudios como la tomografía computarizada o las radiografías, en tanto que la resonancia magnética nuclear y la ecografía son seguras.

### Tratamiento durante el embarazo

En general, los tratamientos indicados antes del embarazo no requieren modificaciones, salvo en el caso de metotrexato y micofenolato, que están contraindicados. Debe explicarse a las pacientes que los riesgos asociados con la enfermedad activa son mayores que los de continuar el tratamiento y también aclarar los perfiles de seguridad. Algunas mujeres presentan menos complicaciones por la EII durante la gestación, lo que podría relacionarse con las diferencias en el HLA de la madre y el niño o con el abandono del cigarrillo. También se ha sugerido que el embarazo en sí mismo parece un signo de

buen control de la enfermedad y que podría ejercer efectos beneficiosos en el largo plazo.

### 5-aminosalicilatos

La sulfasalazina es el 5-aminosalicilato más usado en la EII, que actúa localmente a nivel intestinal. En la colitis ulcerosa se indica para mantener la remisión de la enfermedad o, en dosis elevadas, para inducirla. En la EC, su eficacia es discutible, dado que el número necesario de pacientes a tratar es elevado. Estas drogas se consideran seguras en la gestación, con la posible excepción de la olsalazina, por lo que no deben interrumpirse. La asociación señalada en ocasiones con pérdidas fetales o partos prematuros parece deberse, en realidad, al uso de corticoides en forma simultánea o a la actividad de la enfermedad.

### Corticoides

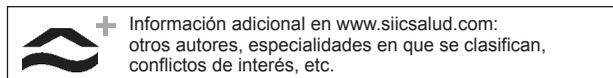
Habitualmente se intenta reducir la exposición a estos fármacos debido a los efectos adversos a corto y largo plazo; sin embargo, son una alternativa eficaz para lograr remisiones rápidas. Los efectos en la madre, como la hipertensión, la osteoporosis y la tolerancia alterada a la glucosa son motivo de preocupación, ya que de por sí se relacionan con el embarazo. En cuanto al riesgo de paladar hendido y labio leporino asociado con su uso en el primer trimestre, los estudios disponibles no son concluyentes. Es probable que los beneficios del control de la enfermedad sean mayores que los riesgos. Su empleo en etapas más tardías del embarazo se asoció con retraso del crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas y parto prematuro. Si no puede prescindirse de su uso, es recomendable indicar prednisolona o hidrocortisona en lugar de los corticoides fluorados (dexametasona y betametasona) que, al metabolizarse menos en la placenta, provocan mayor exposición fetal. Hay pocos datos disponibles en relación con los efectos de la budesonida en el embarazo, aunque parecen alentadores. Las pacientes tratadas crónicamente con corticoides deben recibir una dosis de estrés al momento del parto, o hidrocortisona por vía parenteral si recibían más de 7.5 mg.

### Tiopurinas

Los tratamientos inmunomoduladores, especialmente las tiopurinas como azatioprina y 6-mercaptopurina, son parte fundamental del control de la EII, ya que reducen la frecuencia de recaídas, permiten interrumpir el uso de corticoides y favorecen el cierre de las fístulas. Hasta el 60% de los pacientes con EC reciben azatioprina o 6-mercaptopurina en algún momento de su evolución. Existen cada vez más información que respalda su uso en el embarazo, preferentemente azatioprina, ya que el feto no posee la capacidad de convertirla en 6-mercaptopurina, lo que parece reducir su exposición a los metabolitos activos. Otra estrategia útil reside en la evaluación de los niveles de metabolitos. Raramente se describen casos de mielotoxicidad neonatal. Se debe tener cuidado en las pacientes heterocigotas para la deficiencia de tiopurina-metil-transferasa, ya que el niño tiene una posibilidad en 40 de no tener actividad de la enzima, por lo que su susceptibilidad a estas drogas parece muy elevada.

### Metotrexato

El uso de metotrexato se asocia con mayores tasas de pérdidas fetales y de alteraciones congénitas. Corresponde a la categoría X de la *Food and Drug Administration* (FDA)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

y debe evitarse durante la gestación. Las pacientes tratadas con metotrexato deben utilizar dos métodos anticonceptivos y suspender la droga mencionada al menos 3 meses antes de buscar un embarazo, además de recibir suplementos de folatos en dosis altas. El riesgo de malformaciones en las pacientes expuestas de manera inadvertida al fármaco en etapas tempranas del embarazo es del 9% al 33%.

#### **Ciclosporina A**

Puede usarse en el embarazo sólo en caso de colitis fulminante, ya que logra altas tasas de remisión. Se ha informado neurotoxicidad en un neonato, pero los resultados de los estudios en trasplantes arrojaron resultados alentadores. La presión arterial debe controlarse de cerca durante la gestación.

#### **Micofenolato mofetilo**

No se recomienda su uso en este período por la escasa información disponible.

#### **Agentes biológicos**

El infliximab es un anticuerpo quimérico contra el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, eficaz en el tratamiento de la EC grave y refractaria, que se está empezando a utilizar en el tratamiento de la colitis ulcerosa. El adalimumab es un anticuerpo humano contra el TNF-alfa de eficacia equivalente al infliximab. Según la mayoría de los expertos, no hay información suficiente para avalar su uso durante el embarazo, aunque puede ser inevitable en casos de enfermedad grave y refractaria y, de hecho, los resultados parecen alentadores. Las preocupaciones acerca de la asociación de estos agentes con alteraciones vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y de miembros se mencionaron en la FDA pero no se confirmaron en estudios amplios. Las inmunoglobulinas atraviesan la placenta en el tercer trimestre, por lo que, de ser posible, deben evitarse en este período. Tampoco se aplicarán vacunas de virus vivos en los neonatos expuestos a ellas. Como en la práctica habitual, las pacientes tratadas previamente con agentes biológicos habrán logrado remisiones, por lo que la relación riesgo/beneficio parece respaldar la continuación del tratamiento.

#### **Cirugía**

Las indicaciones quirúrgicas de la EII no varían durante el embarazo. En lo posible, si la cirugía tiene lugar en etapas tardías, en ocasiones suele realizarse una cesárea durante el mismo procedimiento; muchos informes señalan buenos resultados tanto para la madre como para el niño. Sin embargo, en general la cirugía se relaciona con partos prematuros y pérdidas del embarazo. Usualmente, el riesgo a corto plazo de la cirugía supera el riesgo específico de la complicación con indicación quirúrgica.

#### **Otros tratamientos**

También puede implementarse el tratamiento nutricional para evitar la exposición a fármacos y existen informes de resultados favorables en pacientes con EC. En cuanto a los antibióticos, pueden usarse, pero se evitarán el metronidazol y la ciprofloxacina por los efectos articulares observados en animales, así como los antidiarreicos.

#### **Temas relacionados con el parto**

La EII aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso, fundamentalmente durante el puerperio. Debe evaluarse la indicación de profilaxis, en especial en pacientes que tienen factores adicionales de riesgo, como cesárea. Las indicaciones de cesárea no varían en las mujeres con EII, salvo dos posibles excepciones: EC perianal y la presencia de anastomosis con

reservorio íleo-anal. En el primer caso, las pacientes con EC perianal activa deben tener parto por cesárea, así como aquellas con cicatrices o fibrosis perineal; si la EC se encuentra inactiva, el parto vaginal no supone mayor riesgo que en la población general. En el segundo caso, se ha observado que la función del reservorio puede empeorar con el embarazo (en relación con la presión local), pero se normaliza rápidamente luego del parto; el parto vaginal parecen asociarse con lesiones esfinterianas con consecuencias funcionales graves.

#### **Lactancia**

Los beneficios de la lactancia deben compararse con el riesgo del niño frente a cada fármaco usado, aunque el 5-aminosalicilato, la sulfasalazina, la azatioprina, la 6-mercaptopurina y el infliximab parecen seguros. Es discutido el caso de las tiopurinas, si bien la bibliografía no detectó efectos lesivos.

#### **Resumen**

Salvo escasas excepciones, el tratamiento de la EII durante el embarazo no difiere del indicado fuera de él. Un tratamiento adecuado y equilibrado, que contemple los riesgos y beneficios, resultará en desenlaces exitosos.

 Información adicional en [www.sicisud.com/dato/resiic.php/116617](http://www.sicisud.com/dato/resiic.php/116617)

### **3 - Riesgo de Morbimortalidad Neonatal de Recién Nacidos con Peso Inferior a 1 500 g Asociado con el Volumen de Pacientes, Personal Médico y de Enfermería: Una Investigación Multicéntrica Latinoamericana. Protocolo**

*Grandi C, González A, Meritano J, D'Apremont I*

Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

*[Riesgo de Morbimortalidad Neonatal de RN < 1.500 Gramos Asociado al Volumen de Pacientes, Personal Médico y de Enfermería: Una Investigación Multicéntrica Latinoamericana. Protocolo]*

**Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá**  
29(1):31-40, 2010

*La hipótesis del protocolo de estudio que se presenta es que la muerte de un recién nacido con peso inferior a 1 500 g antes del alta hospitalaria, las diversas morbilidades y la infección intrahospitalaria se asocian independientemente con características organizacionales (volumen de pacientes de las unidades de terapia intensiva y provisión de neonatólogos y enfermeros).*

Según datos de 2005, en Argentina el 99% de los partos son institucionales y el 63.1% de ellos se realizan en el sector público. La mortalidad neonatal (0 a 7 días de vida) representa dos tercios de la mortalidad infantil y el 70% de los casos corresponden a recién nacidos de peso igual o inferior a 1 500 g (muy bajo peso), mientras que el parto prematuro (antes de las 37 semanas de edad gestacional) es la principal causa de morbilidad perinatal y de secuelas alejadas. Las estrategias implementadas hasta la fecha no lograron disminuir significativamente la prevalencia de partos prematuros. Diversos estudios demostraron una disminución de la mortalidad en los recién nacidos con peso inferior a 1 500 g y prematuros gracias a los avances técnicos en la terapia intensiva neonatal y las mejoras en la atención obstétrica. No obstante, también se ha señalado

el impacto negativo del escaso personal de enfermería y el aumento de la carga laboral. Un estudio británico demostró que la supervivencia neonatal de los recién nacidos de muy bajo peso y prematuros se asoció con el porcentaje de enfermeros diplomados por cuna y que la infección intrahospitalaria, un indicador de la calidad de atención, era inferior en las unidades que contaban con personal de enfermería especializado en el control de las infecciones nosocomiales. Pocos ensayos evaluaron la relación entre el personal médico y de enfermería sobre los desenlaces neonatales, con resultados controvertidos. El número de enfermeros por cada 1 000 habitantes, datos del año 2000, oscila entre 0.11 en Haití a la cifra ideal de 9.7 en EE.UU., mientras que en Argentina es de 0.59. Según el estudio "Desarrollo de Enfermería en la Argentina 1985-1995" (OPS/PMS 1995), la enfermería en este país presenta aspectos críticos cualitativos y cuantitativos en la formación como en la práctica y en la oferta y demanda, con el 65% del personal en el sector público. Agregar un solo paciente a los 4 que debe tener a cargo un enfermero en unidades de mediana complejidad en un plazo de 30 días incrementa el riesgo de muerte un 7% y el porcentaje aumenta proporcionalmente al número de enfermos extra. La fuerza de trabajo en enfermería en América Latina se divide en enfermeros (enfermeros y licenciados en enfermería) y auxiliares de enfermería. En Argentina, las cifras respectivas corresponden al 33.7% y 62.3%, pero según datos de 2004, es uno de los países de América latina que profesionalizó a más de 20 000 auxiliares. Las condiciones de trabajo del personal de enfermería se caracterizan por la sobrecarga laboral, las jornadas extensas de trabajo, los turnos rotativos, los cambios frecuentes dentro de un mismo servicio o institución, la carga psicológica, los riesgos biológicos, físicos y químicos, y los salarios generalmente bajos y variables. La hipótesis del protocolo de la investigación que se presenta en este artículo es que los resultados obtenidos en la terapia intensiva neonatal se relacionan con el volumen de actividad y el nivel del personal médico y de enfermería.

### Metodología

Para la realización del estudio se utilizarán los datos provenientes de la base de datos prospectiva sobre los resultados neonatales de recién nacidos con peso inferior a 1 500 g en la región del Cono Sur (NEOCOSUR). La red colaborativa NEOCOSUR es una agrupación voluntaria de unidades de neonatología, en su mayoría de instituciones públicas de 5 países del Cono Sur: Argentina (9 centros), Chile (7), Perú (2), Paraguay (1) y Uruguay (1). La población de estudio corresponde a los recién nacidos con peso de nacimiento entre 500 y 1 500 g. El estudio se llevará a cabo en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de la Ciudad de Buenos Aires, integrante del grupo colaborativo NEOCOSUR. Para la recopilación de los datos se elaboró una encuesta que se distribuirá en los 20 centros del grupo NEOCOSUR. La unidad de base de datos se centralizó en la Unidad Neonatológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile. El estudio evaluará si la exposición de los recién nacidos con peso inferior a 1 500 g y prematuros al volumen y diferentes niveles de enfermería se relaciona con la supervivencia, luego del ajuste por el nivel de riesgo inicial y la duración de la internación. El aporte de esta investigación será útil para la salud pública, ya que permitirá contar con datos sobre la necesidad de proveer personal de enfermería calificado a las unidades intensivas neonatales. La hipótesis de estudio es que la muerte de un recién nacido con peso inferior a 1 500 g antes del alta hospitalaria, las diversas morbilidades y la infección intrahospitalaria se asocian independientemente con características organizacionales (volumen de pacientes de

las unidades de terapia intensiva y provisión de neonatólogos y enfermeros). El objetivo es evaluar si el riesgo ajustado de mortalidad y morbilidad de los recién nacidos de muy bajo peso (< 1 500 g) se relaciona con el volumen de pacientes atendidos y el personal médico y de enfermería.

El diseño de la investigación es un análisis retrospectivo de los datos recolectados prospectivamente, observacional y analítico. La población consiste en la base de datos de 15 centros del grupo colaborativo NEOCOSUR (n = 2 019) pertenecientes a Argentina, Chile, Perú, Paraguay y Uruguay, obtenidos entre enero de 2005 y diciembre de 2007. Como criterio de inclusión se consideró el peso de nacimiento inferior a 1 500 g y como criterio de exclusión, la muerte en la sala de partos, por malformaciones mortales y poscirugía especializada. Los centros se categorizaron como indicador de la carga laboral según el número de recién nacidos vivos < 1 500 g anuales en < 50 (bajo), 50 a 100 (medio) y > 100 (alto). El criterio principal de valoración fue la muerte antes del alta (último año), definida como la tasa de mortalidad neonatal < 28 días (x 1 000), el porcentaje de muertes neonatales, la tasa de mortalidad neonatal en < 1 500 g por centro y la tasa total de mortalidad neonatal en < 1 500 g. Los criterios secundarios de valoración fueron las morbilidades, como la displasia broncopulmonar, la retinopatía del prematuro, la hemorragia endocraneal de grado III o más y la sepsis tardía.

Por medio de una encuesta se obtuvo información del último año (2007) sobre los indicadores de actividad y de personal de las unidades de terapia intensiva de cada uno de los 15 centros participantes. Como índices de actividad se consideraron: el número de recién nacidos vivos con peso inferior a 1 500 g en el último año por centro, el número de ingresos en el centro por año, el número de traslados o derivaciones por año, el número de traslados o derivaciones a las unidades de terapia intensiva, el número de plazas/camas de terapia intensiva y cuidados intermedios, así como el censo promedio diario total, el censo promedio de camas o unidades de terapia intensiva ocupadas/día y el índice de ocupación promedio anual. Como indicadores del personal se consideraron: el número total de pediatras y neonatólogos del centro, el número total de neonatólogos diplomados, el número de jornadas completas equivalentes (> 40 horas por semana) de médicos dedicados a la atención de pacientes/semana, el número de enfermeros diplomados, el número de enfermeros diplomados con entrenamiento en unidades de terapia intensiva neonatal o especialización en recién nacidos de alto riesgo, el número de jornadas completas equivalentes (> 40 horas por semana) de enfermeros diplomados dedicados a la atención de pacientes/semana, las horas de enfermería por paciente, el número de auxiliares técnicos de enfermería, el número de jornadas completas equivalentes (> 40 horas por semana) de auxiliares de enfermería dedicados a la atención de pacientes/semana, las horas de auxiliares de enfermería por paciente, las horas de enfermería más auxiliares de enfermería por paciente, la razón enfermero/cuna.

Como potenciales factores de confusión se consideraron: la edad materna, la edad gestacional, el peso al nacimiento, el sexo y el puntaje NEOCOSUR para cada recién nacido. El puntaje NEOCOSUR elaborado para recién nacidos con peso inferior a 1 500 g o extremadamente prematuros y validado para 5 países latinoamericanos permite estimar al nacer el riesgo de morir y de desenlaces clínicos adversos

(hemorragia intracraneal, leucomalacia periventricular y displasia broncopulmonar). Un puntaje igual a 1 indica que la mortalidad o las morbilidades observadas son iguales a las esperadas en el centro, mientras que puntajes mayores indican un aumento del riesgo y puntajes menores, una disminución.

Por tratarse de un estudio sin intervención y confidencial no se solicitó consentimiento por escrito.

Con respecto al tamaño de la muestra, el estudio contempló incluir 1 851 pacientes. En cuanto a las pruebas estadísticas para la comparación de 2 grupos independientes se utilizarán la prueba de *t* de Student o de Mann-Whitney, y para la comparación de las proporciones, la prueba de  $\chi^2$  o exacta de Fischer. Para la comparación de las medias y medianas se emplearán análisis de varianza y la prueba de Kruskal-Wallis, respectivamente. Para la predicción de la mortalidad neonatal en recién nacidos con peso inferior a 1 500 g de cada centro ajustada por diversas covariables se utilizará el análisis de regresión lineal múltiple. El riesgo de mortalidad neonatal se calculará mediante *odds ratio*, con los intervalos de confianza del 95%. Se prevé la realización de análisis de subgrupos y se calcularán los intervalos de confianza del 99% debido al número de comparaciones por realizar (corrección de Bonferroni).

Por último, los autores consideran el proyecto trascendente y viable, cuyos resultados resultarán importantes para la salud pública, ya que permitirán a las autoridades contar con datos suficientes que avalen la necesidad de incorporar personal calificado de enfermería a las unidades de cuidados intensivos neonatales.

 + Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116505

#### 4 - Un Ensayo Controlado, Aleatorizado, a Doble Ciego, de No Inferioridad para Comparar la Corifolitropina Alfa y la FSH Recombinante durante los Primeros 7 Días de Estimulación Ovárica Utilizando un Protocolo con Antagonistas de la GnRH

Devroy P, Boostanfar R, Mannaerts B, Fauser B y colaboradores

Center for Reproductive Medicine, Bruselas, Bélgica; Huntington Reproductive Center, Westlake Village, EE.UU.; Schering-Plough Research Institute, Oss, Países Bajos; University Medical Centre, Utrecht, Países Bajos

[A Double-Blind, Non-Inferiority RCT Comparing Corifollitropin Alfa and Recombinant FSH During the First Seven Days of Ovarian Stimulation Using a GnRH Antagonist Protocol]

Human Reproduction 24(12):3063-3072, Dic 2009

*Una monodosis de corifolitropina alfa se asocia con índices de embarazo similares a los obtenidos con un régimen convencional de aplicaciones diarias de FSH recombinante.*

La corifolitropina alfa es una molécula obtenida mediante ingeniería genética, que resulta de la fusión de la hormona folículoestimulante (FSH) y el péptido carboxilo terminal de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG). La corifolitropina alfa interactúa sobre el receptor de FSH, aunque se caracteriza por una vida media 2 veces mayor que la de esta hormona y por un mayor intervalo para alcanzar la concentración máxima. En consecuencia, este fármaco se emplea como estimulante sostenido de los folículos con un perfil farmacodinámico similar al de la FSH recombinante, pero con la posibilidad de iniciar y mantener el crecimiento de múltiples folículos durante una semana completa. Así,

una dosis única de corifolitropina alfa sustituye a las 7 primeras aplicaciones de las formulaciones de FSH de uso diario en los ciclos de estimulación ovárica que preceden a los procedimientos de fertilización asistida. Los tratamientos de fertilidad en sí mismos pueden tener repercusiones físicas, psicológicas y emocionales en las pacientes, con niveles de ansiedad y depresión comparables con los descritos en las enfermas con cáncer o insuficiencia cardíaca. Así, el impacto psicológico es la causa principal de abandono del tratamiento en estas mujeres.

La utilización de corifolitropina alfa en un protocolo breve con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) podría contribuir a disminuir estos parámetros. De acuerdo con los resultados de modelos clínicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos, se ha recomendado la administración de una dosis de 100 o 150  $\mu\text{g}$  en las mujeres de hasta 60 kg o por encima de ese valor, en orden respectivo. Después de la aplicación de una monodosis en el segundo o tercer día del ciclo menstrual, puede continuarse el tratamiento con una dosis diaria de FSH recombinante a partir del octavo día de la estimulación en los casos en que resulte necesario.

En el estudio ENGAGE se propuso la comparación de las tasas de embarazo en el contexto de la utilización de la corifolitropina alfa en relación con el uso de aplicaciones diarias de FSH recombinante durante la etapa de estimulación ovárica previa a la fertilización asistida.

#### Pacientes y métodos

El estudio ENGAGE fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y de no inferioridad, en el cual participaron 14 centros de América del Norte y 20 instituciones europeas. Se incluyeron mujeres de entre 18 y 36 años con un peso corporal de entre 60 y 90 kg, con un índice de masa corporal de entre 18 y 32  $\text{kg}/\text{m}^2$  y con indicación de estimulación ovárica controlada en forma previa a una terapia de fertilización asistida. Se excluyeron, entre otras, las pacientes con antecedentes de síndrome de hiperestimulación ovárica, síndrome de ovarios poliquísticos o con un recuento superior a 20 folículos en el antro.

El estudio fue diseñado para comparar la eficacia de una dosis única de corifolitropina alfa durante la primera semana de la estimulación ovárica en relación con la administración de 7 aplicaciones de FSH recombinante de uso diario. La distribución de las pacientes se efectuó de manera aleatoria y estratificada en función de cada institución y del grupo etario (por encima o por debajo de los 32 años).

En el grupo de investigación (GI) se indicó una monodosis de 150  $\mu\text{g}$  de corifolitropina alfa en el segundo o tercer día del ciclo menstrual. Se aplicó a continuación un placebo en forma diaria y se inició al quinto día del proceso de estimulación la administración de 0.25 mg diarios de acetato de ganirelix (un antagonista de la GnRH), en superposición a partir del octavo día con dosis diarias de FSH recombinante. En el grupo control (GC) se sustituyó la corifolitropina alfa por un placebo y se administró en forma diaria una dosis de 200 UI de FSH recombinante a partir del segundo o tercer día del ciclo menstrual. En esta cohorte, la administración de ganirelix fue similar a la descrita para el GI.

Para ambos grupos se administró hCG para inducir la maduración final de los ovocitos ante la detección de al menos 3 folículos de más de 17 mm de diámetro, con posterior recolección de estas células para completar el procedimiento de fertilización asistida y la transferencia de embriones.

Se definió como criterio principal de valoración el embarazo (presencia de al menos un feto con actividad cardíaca a

la décima semana de la transferencia embrionaria, o bien de un nacido vivo). Asimismo, se consideró la cantidad de ovocitos obtenidos como un criterio anexo, a fin de estimar el efecto farmacológico de los 2 tratamientos comparados. Entre otros criterios secundarios se citan la dosis requerida de FSH recombinante, la duración de la estimulación, las características de los folículos y los niveles de hormonas circulantes. Se efectuó, además, un registro de los efectos adversos, entre los cuales se incluyeron las formas moderadas y graves del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Todos los datos reunidos se procesaron mediante técnicas estadísticas y se definió como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

El promedio de la edad, el peso y la duración de la infertilidad en la población de estudio se estimó en  $31.5 \pm 3.3$  años,  $68.6 \pm 7.5$  kg y  $3.3 \pm 2.3$  años, en el mismo orden.

El número de pacientes tratadas en el GI y el GC fue de 756 y 750, en orden respectivo. Las características demográficas, ecográficas y del perfil hormonal de las participantes de ambas cohortes fueron similares en un modelo de análisis por intención de tratar. Las tasas de embarazo obtenidas fueron del 38.9% para el GI y del 38.1% para el GC. Tras el ajuste por el grupo etario y la región de procedencia, se verificó una diferencia de 0.9% a favor de la terapia con corifolitropina alfa. La media del número de ovocitos obtenidos en el GI fue de  $13.7 \pm 8.2$  células, en comparación con un promedio de  $12.5 \pm 6.7$  ovocitos para el GC. La diferencia entre ambos tratamientos se estimó en 1.2 células (intervalo de confianza del 95% [IC95] = 0.5 a 1.9) a favor de la terapia con corifolitropina alfa ( $p = 0.001$ ). Por lo tanto, la cantidad de ovocitos reunidos con ambas terapias fue, al menos, equivalente.

La mediana de la duración de la estimulación fue de 9 días para ambas estrategias, por lo cual se requirió una media de 2 días de administración de FSH recombinante para completar el ciclo en las mujeres que recibieron corifolitropina alfa. Se indicó hCG para inducir la maduración final del ciclo en el 97% de las pacientes tratadas con corifolitropina alfa y en el 98.8% de las integrantes del GC. Un 76.9% y 85.6%, en el mismo orden, requirieron el uso de dosis completas de este fármaco (10 000 UI). Antes de la administración de hCG, el 3% de las integrantes del GI ( $n = 23$ ) y el 0.9% de las participantes del GC ( $n = 7$ ) abandonaron el tratamiento. En el momento de la aplicación de la hCG, el promedio del número total de folículos no menores de 11 mm de diámetro fue de 16 en las pacientes del GI y de 13.9 en las del GC. Los integrantes del GI se caracterizaron por una cantidad más elevada de complejos de ovocitos y células del cúmulo, así como por una mayor proporción de ovocitos maduros.

Se llevó a cabo el procedimiento de transferencia embrionaria en el 88.9% ( $n = 672$ ) de las mujeres tratadas con corifolitropina alfa y en el 93.9% ( $n = 704$ ) de las que integraban el GC. El índice de embarazos confirmado mediante una prueba positiva de detección de hCG fue del 48.1% y 46.9%, en orden respectivo, con tasas comparables de aborto espontáneo para ambos grupos.

Los resultados obtenidos se corroboraron en el análisis de subgrupos específicos. Si bien la tasa de embarazos múltiples resultó superior en las mujeres tratadas con corifolitropina alfa, la diferencia no alcanzó niveles de significación estadística.

La proporción de pacientes con diagnóstico de síndrome de hiperestimulación ovárica fue del 7% ( $n = 53$ ) en el GI y del 6.3% ( $n = 43$ ) en el GC, con una incidencia de formas moderadas a graves del 4.1% y 2.7%, en el mismo orden

( $p = 0.15$ ). Por otra parte, la cantidad de efectos adversos graves se consideró similar para ambos grupos.

## Discusión

De acuerdo con los investigadores, en este estudio se verificó una eficacia similar para ambos tratamientos en cuanto a la tasa de embarazos. Estos índices elevados se confirmaron en subgrupos específicos definidos por la técnica de fertilización asistida o por la transferencia de 1 o 2 embriones. El índice de embarazos múltiples fue superior en las mujeres tratadas con corifolitropina alfa, lo que se atribuyó a una tasa de implantación levemente superior.

En ambas estrategias de tratamiento se utilizó un régimen protocolizado de administración de dosis fijas de ganirelix, lo que confirma el resultado exitoso de un modelo de tratamiento breve con antagonistas de la GnRH.

Las propiedades farmacocinéticas de la corifolitropina alfa permiten simplificar los protocolos de estimulación ovárica en el contexto de la fertilización asistida, al evitar la aplicación diaria de las dosis de FSH recombinante durante la primera semana de tratamiento. En este ensayo, las diferencias en la exposición durante esa fase podrían vincularse con una mayor respuesta ovárica a la corifolitropina alfa. Dada la similitud de las tasas de embarazo, se presume que la mayor exposición a la inactividad de la FSH en los primeros días del período de estimulación no se asoció con interferencias en la receptividad endometrial. Por otra parte, la indicación de ganirelix hacia el quinto día del tratamiento, administrada para evitar un pico precoz de hormona luteinizante, se vinculó con ventajas en la eficacia y una menor variabilidad entre ambos esquemas terapéuticos.

Los resultados relacionados con la eficacia y la seguridad de la corifolitropina alfa se limitaron a la población de estudio, en la cual se excluyeron a las mujeres con mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica o con un elevado recuento de folículos del antro. Por otra parte, no fue posible obtener datos relacionados con la conveniencia o la preferencia de las pacientes debido al diseño del estudio.

## Conclusiones

Los autores aseguran que una monodosis de corifolitropina alfa se asocia con índices de embarazo similares a los obtenidos con un régimen convencional de aplicaciones diarias de FSH recombinante. Por lo tanto, esta alternativa terapéutica constituye una opción de interés para pacientes seleccionadas que requieren de estimulación ovárica en el contexto de las técnicas de fertilización asistida.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114966](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114966)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## 5 - Vacunas para el Virus del Papiloma Humano: Situación Actual y Perspectivas Futuras

Garland S, Smith J

Royal Women's Hospital, Melbourne, Australia; University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.

[*Human Papillomavirus Vaccines: Current Status and Future Prospects*]

Drugs 70(9):1079-1098, 2010

*Las vacunas contra el virus del papiloma humano se asocian con una alta tasa de prevención de las lesiones cervicales premalignas y del cáncer de cuello uterino.*

El virus del papiloma humano (HPV) es un agente causal reconocido del cáncer de cuello uterino (CC), ya que los genotipos 16 y 18 contribuyen a la patogenia del 70% de los carcinomas escamosos y del 80% de los adenocarcinomas. Se considera que el CC es el primer cáncer en el cual se reconoce la etiología viral en el 100% de los casos. Además de su asociación con el CC, los tipos 16 y 18 del HPV se vinculan con el 50% de las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) de alto grado y con alrededor de la cuarta parte de las CIN de bajo grado.

El HPV-16 es el genotipo más virulento y se lo relaciona con mayores niveles de persistencia que otras cepas carcinogénicas del virus. Del mismo modo, este genotipo se asocia con otras afecciones neoplásicas anogenitales de la mujer. Por otra parte, se considera que el 80% de los cánceres de ano en los varones y el 50% de las neoplasias malignas del pene se vinculan con el HPV.

### Historia natural

La transmisión sexual es la forma más frecuente de adquisición de esta infección de elevada prevalencia. La respuesta inmune del hospedero incluye componentes celulares y humorales. Alrededor del 50% al 60% de los individuos con ADN viral presentan niveles detectables de anticuerpos circulantes.

La persistencia de una cepa oncogénica del HPV es un prerrequisito para la aparición de lesiones displásicas cervicales de alto grado, las cuales constituyen alteraciones preneoplásicas. La eliminación de la infección y la resolución de las lesiones clínicas como las verrugas genitales se caracterizan por una respuesta inmune celular eficaz. Una pequeña proporción de los individuos infectados por HPV presentan infecciones latentes que pueden reactivarse en el contexto del deterioro de la función del sistema inmune por senescencia o inmunocompromiso.

La infección persistente por cepas oncogénicas o de alto riesgo se ha vinculado con una mayor probabilidad de CIN de alto grado o de CC invasivo, de manera independiente de la definición de persistencia mencionada en los diferentes estudios. Se considera en general que la infección por el HPV es persistente cuando se detecta un mismo genotipo en al menos 2 ocasiones separadas por 6 meses. La infección persistente o crónica constituye una condición necesaria para la aparición de CIN de alto grado de la mucosa cervical, vaginal o vulvar. Se presume que el precursor del CC es la CIN 3, mientras que las CIN 2 constituirían un grupo mixto integrado tanto por lesiones de bajo grado como por alteraciones de alto grado.

Si bien la infección genital por el HPV es muy frecuente en las mujeres jóvenes sexualmente activas, el CC se considera una complicación relativamente poco prevalente de esta infección. Sólo una pequeña proporción de las pacientes infectadas evoluciona con formas persistentes. Sin embargo, se hace hincapié en el correcto tratamiento de ablación de aquellas lesiones preneoplásicas de alto grado. Los determinantes de la persistencia y la progresión de la infección por el HPV incluyen variables genéticas y ambientales. Entre los cofactores relacionados con un mayor riesgo de CC invasivo se destacan el tabaquismo, el inicio precoz de las relaciones sexuales, el alto número de partos, el uso a largo plazo de anticonceptivos orales y las infecciones de transmisión sexual. De todos modos, dado que los *odds ratio* para algunos de estos factores son menores o iguales a 2, se presume que podrían representar variables de confusión asociadas con la actividad sexual.

Las autoras recuerdan que los genotipos 6 y 11 de bajo riesgo se asocian con lesiones hiperproliferativas (condilomas acuminados) y con una escasa proporción de alteraciones cervicales de bajo grado. Se calcula que el 90% de los condilomas acuminados se vinculan con la infección por estos genotipos del HPV. Estas cepas se relacionan además con la papilomatosis laríngea y respiratoria de niños y adultos.

### Vacunas

Si bien el HPV no puede cultivarse con métodos virológicos convencionales, la aplicación de técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa, permiten definir la epidemiología, la historia natural y la relación causal entre el virus y el CC. La detección del ADN viral también se utiliza en el enfoque clínico.

En la actualidad se dispone de 2 vacunas para la profilaxis del HPV. En la elaboración de ambas formulaciones se utilizan técnicas de bioingeniería (ADN recombinante) por las cuales se sintetizan proteínas de la cápsida para conformar partículas similares a las virales (PSV). Las PSV permiten simular una infección por el HPV, si bien no contienen ADN. Las 2 vacunas disponibles en la actualidad se administran por vía intramuscular en un esquema de 3 dosis que se extiende durante 6 meses. La formulación bivalente incluye PSV de los genotipos 16 y 18 para la prevención del CC, mientras que la vacuna tetravalente agrega también PSV de otros genotipos de bajo riesgo (6 y 11), con el objetivo de prevenir las verrugas genitales. Los adyuvantes de estas fórmulas son el 3-deacetyl monofosforil lípido A (AS04) y el sulfato hidroxifosfato de aluminio (AAHS), en el mismo orden.

En los ensayos de fase I y II se han demostrado índices altos de seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de ambas vacunas. Los títulos de anticuerpos inducidos a los 7 meses de la administración de la primera dosis fueron 50 a 100 veces más elevados que los descritos en sujetos con una infección natural por HPV en el 99.8% de los pacientes inmunizados.

Por otra parte, se señala que, aunque la tecnología de síntesis de las PSV es similar para ambas vacunas, los resultados de los grandes estudios de fase III no son completamente comparables. Los autores atribuyen esta conclusión a las diferencias en los adyuvantes, el diseño de los estudios, los criterios de inclusión y exclusión, la distribución de las pacientes en función del grupo étnico y las áreas geográficas, las tasas de incidencia e infección por HPV y los criterios de valoración, entre otros. Asimismo, se reconocen diferencias en la nomenclatura empleada y en los parámetros estadísticos elegidos en los 2 mayores estudios de fase III (análisis por protocolo [PP] convencional o ajustado, o bien modelos por intención de tratar). Si bien la eficacia parece variar entre ambos ensayos, se describen diferencias pequeñas entre ambas vacunas en la cuantificación de la reducción de la enfermedad para cada estudio individual.



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

De todas maneras, las autoras señalan que ambas vacunas disponibles se relacionan con adecuados índices de seguridad, excelentes tasas de inmunogenicidad y una eficacia muy elevada en términos de la prevención del CC. No es posible evaluar la efectividad de estas vacunas contra el CC invasivo, debido a la limitación ética que consiste en la necesidad de tratamiento previo de las lesiones preneoplásicas. Como marcador equivalente de este parámetro, se evalúa la presencia de lesiones precursoras (CIN 2 y CIN 3) en pacientes que no han recibido vacunación para HPV en un modelo de análisis PP. De este modo, después de una media de seguimiento de 3.6 años, la vacuna tetravalente se ha asociado con una eficacia cercana al 100% en la prevención de las CIN 2 o 3, el adenocarcinoma *in situ* y las neoplasias intraepiteliales vaginales y vulvares. En un análisis final de la eficacia de la vacuna bivalente después de una media de 34.9 meses de seguimiento, esta medida de profilaxis se asoció con una protección del 92.9% en términos de la prevención de las CIN 2 o 3 relacionadas con los genotipos 16 y 18. Del mismo modo, se demostraron niveles significativos de protección cruzada en un modelo ajustado por PP, así como alta eficacia en términos de la infección persistente por HPV.

En otro orden, la aplicación de estas vacunas por vía intramuscular se asocia con la producción de títulos de anticuerpos neutralizantes sistémicos elevados. Ambas formulaciones inducen concentraciones máximas de estas inmunoglobulinas a los 7 meses de concluir el esquema de 3 dosis, con un descenso progresivo de los niveles hasta alcanzar valores estables hacia los 12 meses del inicio de la vacunación. La inducción de la respuesta inmune fue similar en el contexto de la administración simultánea de otras vacunas.

### Duración de la protección e inmunogenicidad

Se requiere la finalización de la fase de seguimiento de los estudios de fase III para estimar la duración máxima de la protección asociada con las vacunas actuales. En dos ensayos en curso se intenta determinar la repercusión a largo plazo de ambas formulaciones a nivel poblacional. Si bien los mecanismos protectores reales de las vacunas no se conocen con exactitud, la eficacia para la prevención de las lesiones cervicales preneoplásicas se correlaciona con la producción de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, la eficacia de la prevención a largo plazo requiere la inducción de respuestas inmunes de memoria. Aunque se ha descrito que los títulos de anticuerpos contra el genotipo 18 se negativizan en el 40% de las mujeres que reciben la vacuna tetravalente a los 48 meses de seguimiento, no se verificó una mayor incidencia de persistencia de esta cepa o de CIN de alto grado en comparación con los grupos placebo. Por otra parte, se dispone de datos científicos que permiten suponer una fuerte memoria inmunitaria en las pacientes que reciben una cuarta dosis a los 5 años de la terminación del esquema primario de vacunación. De todas maneras, las investigadoras recuerdan que sólo puede comprobarse la protección continua mediante el seguimiento a largo plazo, con lo cual podría determinarse la duración real de la inmunidad y la necesidad de eventuales refuerzos.

En otro orden, se advierten las dificultades para comparar los títulos de anticuerpos en función de los distintos métodos de medición, los epitopes seleccionados y la clase de anticuerpos (totales o neutralizantes). No se ha definido un método comercial estandarizado, pero se presume que la elaboración de métodos internacionales consensuados por la OMS permitirá una mejor comparación entre los distintos laboratorios. Así, los títulos de anticuerpos contra los genotipos 16 y 18 parecieron superiores en las mujeres que recibieron la vacuna bivalente en comparación con

la formulación tetravalente cuando se utilizan técnicas de neutralización de pseudoviriones. No obstante, este análisis fue una comparación de niveles de anticuerpos y no se cuantificó la eficacia en la profilaxis contra la infección viral.

### Desafíos actuales

Las 2 vacunas aprobadas se comercializan en numerosos países del mundo. Tanto la aplicación de precios especiales como la financiación de organismos como la GAVI (*Global Alliance for Vaccines and Immunisation*) son recursos útiles para asegurar la provisión de las vacunas en las naciones con mayor riesgo de CC. En el contexto de las dificultades para implementar programas de pesquisa citológica y planes de tratamiento de los países con menores recursos, la profilaxis con las vacunas contra el HPV puede constituir una ventaja destacada en la prevención de la enfermedad.

La FDA aprobó en 2006 el uso de la vacuna tetravalente a partir de los 11 a 12 años. Asimismo, la ACIP propone el uso de la vacuna bivalente o tetravalente para la prevención del CC en las pacientes de 10 a 26 años. Se recomiendan esquemas similares en Australia, Canadá y muchos países de la Unión Europea.

Por otra parte, las autoras citan que muchos países con altas tasas de CC invasivo se caracterizan por una elevada prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se encuentran en curso estudios de comparación de inmunogenicidad para evaluar la seguridad y eficacia de las vacunas en las pacientes VIH positivas.

Se destaca la importancia de una comunicación adecuada del efecto de estas vacunas a la población general, que puede variar en función de las diferentes culturas o naciones. En este mensaje es apropiado hacer hincapié en la continuidad de los programas de pesquisa del CC a pesar de la vacunación, dado que estas estrategias preventivas no son eficaces contra todas las cepas del HPV que pueden provocar neoplasias.

### Seguridad

Al tratarse de vacunas que no incluyen virus vivos y que no contienen ADN, se presume que estas formulaciones no deben asociarse con problemas vinculados con la seguridad. Mientras que el AAHS es un adyuvante empleado en otras vacunas, el AS04 es un componente detoxificado de la pared de una bacteria que no se asoció con problemas de seguridad en un análisis de 45 988 dosis administradas de vacuna bivalente. De todos modos, dado que los ensayos clínicos están diseñados para reconocer eventos en un umbral de un caso cada 1 0 000 mujeres, se considera que los estudios de fase IV y los análisis posteriores a la comercialización serán importantes para la detección de efectos poco frecuentes. En un análisis de vigilancia de la vacuna tetravalente en el que se incluyeron más de 23 millones de dosis, la tasa de la mayor parte de los efectos adversos informados no fue mayor que la señalada para otras vacunas administradas en pacientes del mismo grupo etario.

### Perspectivas

Dado que las vacunas actuales sólo brindan protección contra los principales genotipos oncogénicos, se requieren programas de pesquisa integrados con los planes de vacunación para asegurar mayores niveles de protección. Si bien se presume que los costos de las vacunas actuales descenderán de manera progresiva, se aguarda la creación de una nueva generación de vacunas (capsómeros, vacunas por vía oral, formulaciones con ADN) que podrían resultar más económicas y, en consecuencia, permitirían una difusión más amplia con mayor cobertura de la población.



## 6 - La Hemorragia Posparto: Aspectos Clínicos y Radiológicos

Kyung Lee N, Kim S, Soo Suh D y colaboradores

Pusan National University Hospital Medical Research Institute, Busan, Corea del Sur

[Postpartum Hemorrhage: Clinical and Radiologic Aspects]

European Journal of Radiology 74(1):50-59, Abr 2010

*Un tratamiento de gran efectividad para la hemorragia posparto es la embolización arterial selectiva. La tomografía computarizada con contraste intravenoso resulta de utilidad para la localización precisa del vaso responsable, además de confirmar o descartar diagnósticos diferenciales.*

La hemorragia posparto (HPP) es una emergencia obstétrica que sigue a un parto vaginal o por cesárea. El método de elección para su detección es la ecografía, la cual es segura, accesible y económica, aunque puede estar limitada por factores como meteorismo o dolor. Otras técnicas de diagnóstico por imágenes como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN) son útiles para identificar hematomas, si bien la TC con contraste puede localizar el sitio de origen de una hemorragia arterial o venosa, además de brindar la posibilidad de realizar una intervención terapéutica como la embolización.

En el presente estudio se hace una revisión de la HPP en lo referido a su etiología, los cambios hemodinámicos del embarazo, el tratamiento y la anatomía, además de las situaciones que promueven la HPP (especialmente la primaria) y los productos retenidos de la concepción (PRC) como causa de HPP secundaria.

### Conceptos básicos

#### Etiología

La HPP es una causa de morbilidad materna importante, y puede derivar en *shock*, insuficiencia renal, coagulopatía y síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Como criterios diagnósticos se han propuesto una hemorragia > 500 ml en un parto vaginal o > 1 000 ml en uno por cesárea, aunque en condiciones normales también pueden observarse pérdidas de esta magnitud.

También se clasifica como primaria y secundaria; la primaria ocurre dentro de las 24 horas del parto, y la secundaria entre 24 horas y 12 semanas después. La HPP primaria se ve en el 4% al 6% de los embarazos, y en el 80% de los casos se debe a atonía uterina; el resto es por lesiones del tracto genital inferior, presencia de PRC, ruptura e inversión uterina o coagulopatías de base. La HPP secundaria suele deberse a la presencia de PRC y, en mucha menor medida, a infecciones, subinvolución del lecho placentario o coagulopatías de base.

#### Cambios hemodinámicos del embarazo

El volumen sanguíneo materno se incrementa notablemente durante el embarazo para satisfacer las necesidades de la unidad uteroplacentaria, lo que implica que la atonía uterina o las lesiones del área genital pueden generar hemorragias muy cuantiosas.

Las hemorragias obstétricas masivas predisponen a la coagulación intravascular diseminada (CID), caracterizada por una activación de la coagulación y consumo de plaquetas y factores procoagulantes, con depósitos intravasculares de fibrina, lo que favorece la aparición de complicaciones tromboticas y hemorrágicas. Otra complicación en casos de HPP que se vuelcan en la cavidad peritoneal o extraperitoneal

es el síndrome compartimental abdominal, que provoca un aumento notable de la presión intraabdominal con disfunción multiorgánica. En la TC pueden verse incremento del diámetro abdominal secundario a acumulación de líquido peritoneal o extraperitoneal, colapso de la vena cava inferior, *shock* intestinal y elevación de un hemidiafragma. El aumento de presión intraabdominal puede notarse a partir de una presión intravesical > 20 mm Hg.

#### Revisión del tratamiento

Los objetivos primarios del tratamiento de la HPP son la resucitación de la paciente mediante la administración de fluidos y transfusiones, y la detención del sangrado; luego se implementarán medidas más específicas como masaje uterino, taponamiento vaginal, remoción de PRC y reparación quirúrgica de las lesiones. Las opciones para detener la hemorragia incluyen la embolización arterial selectiva (efectiva en el 90% de los casos), ligadura de arteria uterina o ílica interna y, en última instancia, la histerectomía.

#### Vascularización pelviana

El principal vaso que nutre el útero es la arteria uterina, originada en la división anterior de la ílica interna; potencialmente, el aporte sanguíneo proviene de la circulación colateral dependiente de la arteria ovárica. En la pared uterina, la arteria uterina se divide en ramas que se ubican circunferencialmente (ramas arcuatas) en los tercios medio y externo del miometrio. De las ramas arcuatas derivan las radiales, que se dirigen hacia la cavidad uterina y conforman las arterias espiraladas del endometrio. Existen numerosas anastomosis con las ramas vaginales de la arteria uterina. Las arterias ováricas se originan en la aorta, inmediatamente por debajo de la salida de las arterias renales.

#### Imágenes normales de TC en el posparto

En el posparto normal, la TC muestra un útero aumentado de tamaño (vuelve a su tamaño habitual en 6 a 11 semanas). Puede observarse una pequeña cantidad de líquido o sangre en la cavidad uterina, pero sin extravasación del material de contraste intravenoso.

Las arterias uterina y ovárica se identifican mejor que en las mujeres no embarazadas debido al aumento del flujo sanguíneo presente durante el posparto.

#### Métodos de diagnóstico por imágenes

En el caso de la TC, en la institución donde trabajan los autores inicialmente se obtienen imágenes sin contraste con cortes de 5 mm de espesor en la región limitada por el riñón y la rama isquiopubiana. Luego se inyectan 150 ml de material de contraste intravenoso a 3 a 4 ml/s y se realiza una TC de dos fases (arterial y tardía). Esto reduce la exposición a radiación, que resulta menor que la requerida para la TC de tres fases, aunque se necesitan estudios que avalen la efectividad de esta modalidad. La RMN se reserva para dilucidar hallazgos de la TC o de la ecografía, o en casos de intolerancia al material de contraste yodado; el área valorada se extiende desde la bifurcación aórtica hasta la región inferior a la vulva; la RMN dinámica se obtiene con la inyección intravenosa en bolo de 10 ml de gadolinio.

#### Imágenes anormales en el posparto

##### Atonía uterina

La principal causa de HPP primaria es la atonía uterina, que se presenta en 1 de cada 20 partos. Puede deberse a placenta retenida, fatiga uterina por trabajo de parto prolongado o inducido, presencia de un coágulo sanguíneo en la cavidad uterina, sobredistensión uterina (embarazo múltiple,

polihidramnios o macrosomía), placenta previa e infección uterina. Clínicamente, la presencia de un útero blando, con un tamaño creciente o una hemorragia vaginal importante, son indicadores de la atonía uterina.

Si bien la TC no es el método de elección para evaluar la HPP por atonía uterina, en casos de duda puede identificar la presencia de filtración arterial o venosa en la cavidad uterina debido a la contracción inefectiva del miometrio, lo que confirma el diagnóstico de atonía.

El sangrado activo se determina con la TC con contraste, que puede demostrar extravasación del contraste intravenoso. Un sangrado arterial significativo se puede observar en la primera fase (arterial), y los leves, arteriales o venosos, en la segunda fase. La TC con contraste también resulta útil para detectar otras causas de HPP como un hematoma oculto en otras localizaciones.

La CID es más frecuente en pacientes con HPP y cualquier hemorragia incontrolable en alguna de las incisiones debe alertar sobre su presencia. El "signo del hematocrito" es una señal sugestiva de hemorragia por coagulopatía como la CID que, según los autores, es frecuente en la HPP con CID.

Una localización extrauterina habitual de HPP es la vaina del recto, especialmente en los casos de cesárea reciente. La mayoría de los hematomas de la vaina del recto resulta de lesiones en la arteria epigástrica inferior por CID o hemostasia inadecuada, y ocurren en el abdomen inferior. La arteria epigástrica inferior se origina en la ilíaca externa, por encima del ligamento inguinal, e ingresa en la vaina. La extravasación de contraste o un hematoma heterogéneo de alta atenuación sugiere este tipo de lesiones. Los hematomas en expansión pueden invadir los espacios preperitoneal, prevesical y perivesical. La presencia de extravasación extrauterina influye en el tratamiento, especialmente en la decisión de realizar terapia de embolización arterial selectiva.

### **Hematoma genital puerperal**

Si bien infrecuentes, los hematomas genitales puerperales son causa de morbilidad materna grave y de muerte. Puede deberse a lesiones por la episiotomía o traumas del canal de parto. Su diagnóstico es difícil ya que los síntomas son inespecíficos y el sangrado suele estar oculto.

Estos hematomas pueden clasificarse en vulvares, vulvovaginales, paravaginales o supravaginales. Las laceraciones vulvares, vaginales, cervicales o uterinas pueden lesionar los vasos pudendos inferiores, vaginales o uterinos, y así generar los hematomas antes mencionados. Los vulvares se limitan a los tejidos superficiales; los paravaginales, al espacio ubicado entre el músculo elevador del ano y el ligamento cardinal; los supravaginales resultan del daño a las ramas de la arteria uterina en el ligamento ancho, pueden disecar el retroperitoneo, y pueden ser causa de hemorragias ocultas aun con pérdidas significativas.

Los hematomas pelvianos extraperitoneales pueden detectarse por ecografía; la TC y la RMN informan la extensión precisa de un hematoma genital puerperal; la TC con contraste detecta la presencia de hematoma y la extravasación de material en la región perivaginal, el ligamento ancho, o ambos. El hematoma genital puerperal puede extenderse a los espacios paravesical, pararrectal o presacro.

### **Ruptura uterina**

La ruptura uterina es una complicación potencialmente fatal, cuya incidencia es de 1 en 3 000 partos. Generalmente se debe a la separación de una cicatriz uterina por cesárea previa, aunque puede aparecer en ausencia de ese antecedente, por debilidad de los músculos del útero luego

de varios embarazos, uso excesivo de agentes inductores del parto, cirugía uterina previa, o anomalías congénitas o macrosomía fetal.

La ruptura se clasifica en completa o incompleta (dehiscencia). En la primera se separan todas las capas del útero, lo que provoca una comunicación directa entre las cavidades uterina y peritoneal, a diferencia de la incompleta en la cual la separación no involucra todo el espesor uterino. Su diagnóstico precoz es difícil ya que no suele presentar síntomas característicos antes del shock hipovolémico. La TC puede ser útil; los signos asociados con la ruptura incluyen desgarro focal de la pared uterina, hematoma en el ligamento ancho y hemoperitoneo. La disrupción focal se ve como una lesión de baja atenuación en el miometrio reforzado con contraste; un líquido de baja atenuación, con burbujas o sin ellas, puede extenderse a la cavidad endometrial y regiones extrauterinas. Ante la presunción de ruptura uterina debe indicarse el tratamiento quirúrgico.

### **PRC**

Los PRC son la causa más frecuente de HPP secundaria, y son más habituales con la interrupción del embarazo que luego del parto. La presencia de placenta adherida aumenta la incidencia de PRC. Los síntomas comprenden dolor pelviano y hemorragia vaginal.

La ecografía puede ayudar a identificar los PRC junto con los signos clínicos, pero deben diferenciarse de los signos de involución normal del útero posparto, deciduas necróticas y coágulos de sangre. Los PRC aparecen como masas ecogénicas intracavitarias adheridas al endometrio, y por Doppler se ve un flujo de alta velocidad y baja resistencia.

La RMN se reserva para los casos en los que la ecografía no es concluyente; los PRC aparecen como masas de tejido blando con diferentes grados de adelgazamiento miometrial y obliteración de la zona de unión. En general, los PRC presentan áreas de densidad muy alta en las imágenes de T2. Cantidades variables de tejido que se acentúan con el contraste pueden indicar la presencia de tejidos coriónico y decidual al menos parcialmente viables, así como de tejido de granulación vascularizado. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con las imágenes de un embarazo fallido, mola del primer trimestre y malformaciones arteriovenosas uterinas. Los niveles de gonadotropina coriónica humana pueden ayudar a distinguir entre PRC, enfermedad trofoblástica gestacional y malformaciones vasculares.

### **Conclusiones**

Un procedimiento efectivo para tratar casos de HPP es la embolización arterial selectiva, que requiere una identificación precisa del vaso responsable. La TC con contraste puede resultar útil en este sentido, y así reducir el tiempo de exposición a la radiación durante la angiografía diagnóstica y terapéutica. Además, puede detectar hematomas ocultos en otras localizaciones y confirmar una atonía uterina, laceraciones genitales puerperales y ruptura uterina. La RMN se debe considerar como un complemento en los casos en que la ecografía y la TC no sean concluyentes.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/116490](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/116490)

 Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## 7 - Embarazo y Cáncer de Mama

Sasidharan R, Harvey V

Auckland City Hospital, Auckland, Nueva Zelanda

[Pregnacy and Breast Cancer]

Obstetric Medicine 3(2):54:58, Jun 2010

*El cáncer de mama es la neoplasia más común en el embarazo, que requiere una estrategia terapéutica particular, con el fin de equilibrar los beneficios maternos con los riesgos fetales. Se detallan las opciones de quimioterapia y radioterapia y el momento más apropiado para llevarlas a cabo.*

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuentemente asociada con el embarazo, que se define como el cáncer diagnosticado en cualquier momento de la gestación, en el primer año posterior al parto o en cualquier momento de la lactancia. El inconveniente principal del cáncer durante el embarazo es que el tratamiento debe equilibrar las necesidades de la madre y los riesgos potenciales para el feto. No hay estudios aleatorizados en este campo, por lo que la mayor parte de la información proviene de revisiones retrospectivas de casos, series institucionales aisladas o informes de casos.

### Incidencia

La incidencia de CM en el embarazo es de 1 en 3 000 gestaciones y representa hasta un 3% del total de los CM. Uno de los factores que puede influir sobre la tendencia creciente de esta enfermedad es el retraso de la maternidad, ya que se ha comprobado que tener un primer hijo antes de los 20 años, en comparación con tenerlo luego de los 30 años, se asocia con un riesgo de 2 a 3 veces menor de tener CM. El embarazo aumenta en forma transitoria el riesgo de este tipo de cáncer, principalmente en las mujeres con mayor edad al momento de tener su primer hijo, y podría deberse al efecto estimulante de la proliferación en grupos celulares que ya han sufrido una transformación maligna incipiente. El antecedente de embarazo induce la diferenciación de células madre mamarias sanas, lo que genera cierto grado de protección frente al CM en la posmenopausia. Se estima que las mujeres que presentan cáncer durante la gestación son aquellas que poseen una predisposición genética para esta enfermedad.

### Diagnóstico y estadificación

Por lo general, suelen existir retrasos en el diagnóstico del CM durante el embarazo, en parte debido a las modificaciones mamarias que pueden cubrir los signos y síntomas del cáncer. Además, las mujeres en edad fértil no suelen realizar mamografías de rutina, por lo que resulta primordial efectuar un examen físico exhaustivo durante cada visita de control previa al nacimiento. Se estima que existe una demora diagnóstica de este tipo de cáncer de 2.5 meses durante el embarazo y de 6 meses durante la lactancia. Además, el diagnóstico durante el embarazo se asocia con un riesgo 2.5 veces mayor de presentar un cáncer avanzado que fuera de él.

Estas circunstancias particulares hacen necesario mejorar los métodos para el diagnóstico del CM durante el embarazo, con el fin de minimizar la exposición del feto a la radiación. La mamografía representa un estudio de bajo riesgo desde este punto de vista, ya que la exposición fetal a la radiación sólo alcanza los 4 mGy, pero tiene la desventaja de ser poco sensible durante la gestación debido al aumento de la densidad mamaria. El método de elección es la ecografía

mamaria. La resonancia magnética nuclear con contraste con gadolinio no puede emplearse durante el primer trimestre, pero sí en los subsiguientes si fuera necesario. Sin embargo, el diagnóstico de certeza lo brinda la biopsia, aunque debe tenerse en cuenta que la biopsia con aguja fina puede presentar gran cantidad de falsos positivos y negativos debido a la hiperplasia del tejido mamario asociada con el embarazo.

Una vez establecido el diagnóstico es necesario proceder a la estadificación, de acuerdo con el sistema TNM. No se conoce la eficacia y seguridad de la evaluación del ganglio centinela durante la gestación, pero debe estudiarse la presencia de metástasis en hueso, pulmones e hígado. El compromiso óseo se evalúa mediante resonancia magnética nuclear, ya que el centellograma no está indicado por el riesgo de irradiación fetal. Para completar el estudio, se puede realizar radiografía de tórax con protección abdominal y ecografía abdominal, en tanto que la tomografía computarizada no se recomienda por la dosis de radiación.

### Anatomía patológica

Este tipo de tumores en general corresponde a carcinomas ductales con mayor grado de infiltración, mayor tamaño tumoral y mayor compromiso ganglionar que en las mujeres no embarazadas, aunque no se sabe con certeza si esto se debe a la demora diagnóstica o a factores relacionados con la gestación, como el aumento de la vascularización y de los niveles de hormonas circulantes asociados con inmunosupresión. Con frecuencia, estos tumores resultan negativos para los receptores estrogénicos o progestogénicos; además, los altos niveles de hormonas podrían interferir con la determinación de los receptores hormonales. Aproximadamente el 28% al 58% de los carcinomas detectados en el embarazo son HER2 positivos. No se ha determinado si estos rasgos adversos se asocian particularmente con el CM durante el embarazo o si son las características de la enfermedad de presentación en la población más joven.

### Tratamiento

En términos generales, el tratamiento sigue los mismos pasos que en las mujeres no embarazadas, de acuerdo con el estadio, aunque con algunas consideraciones especiales acerca del momento más oportuno para cada intervención. Se ha comprobado que la interrupción de embarazo no mejora la morbimortalidad.

### Tratamiento locorregional

En los casos de carcinoma precoz debe realizarse una intervención quirúrgica, excepto cuando se trata de carcinoma inflamatorio o localmente avanzado, que requieren tratamiento médico previo a la cirugía. La cirugía convencional es la mastectomía con vaciamiento axilar, aunque se han informado resultados similares con la cirugía conservadora. Dada la alta frecuencia de metástasis ganglionares, debe considerarse el vaciamiento axilar en todos los casos. En pacientes con enfermedad avanzada, se indica radioterapia local, que debería diferirse hasta el período posparto para evitar la irradiación fetal.

### Terapia sistémica

La mayoría de las pacientes requieren quimioterapia, aunque debe extremarse la precaución en la selección de los agentes empleados y en el momento de su indicación, con el fin de equilibrar los beneficios maternos con los riesgos fetales. Durante el primer trimestre no se recomienda la

quimioterapia ya que la organogénesis aún está incompleta y existe mayor riesgo de aborto y de malformaciones congénitas, que alcanzan el 16% en comparación con el 1.3% en los trimestres siguientes.

Los efectos adversos más frecuentes de la quimioterapia administrada durante el segundo y tercer trimestres son el retraso del crecimiento intrauterino, el parto pretérmino y el bajo peso en el recién nacido. Un estudio que incluyó 22 pacientes con CM, 17 diagnosticadas durante la gestación y 5 en el período de lactancia, que recibieron quimioterapia, señaló que, en 4 pacientes que iniciaron el tratamiento al final del primer trimestre, sus hijos no presentaron malformaciones congénitas, como tampoco se constataron en aquellas que recibieron quimioterapia con doxorubicina, fluorouracilo y ciclofosfamida o docetaxel durante el segundo y tercer trimestres. A una mediana de 40 meses de seguimiento, 17 pacientes se encontraban libres de enfermedad y 5 habían fallecido por cáncer metastásico. Otra serie registró 26 niños nacidos libres de malformación, expuestos in utero a regímenes con antraciclina o a la combinación de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo. Una paciente tratada en el primer trimestre tuvo un aborto espontáneo. La supervivencia libre de enfermedad a los 40 meses fue del 63%. El estudio prospectivo más importante incluyó 57 mujeres con carcinoma invasivo localizado con una media de tiempo de gestación de 23 semanas, que fueron tratadas con fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida, asociados con quimioterapia adyuvante ( $n = 32$ ) o neoadyuvante ( $n = 25$ ). La supervivencia libre de enfermedad a los 38.5 meses alcanzó el 70%. La mediana de la edad gestacional al momento del parto fue 37 semanas y la mediana del peso de nacimiento, 2 890 g. El desarrollo de los niños fue normal en el 97% de los casos. La conclusión de los investigadores señaló que este esquema de quimioterapia resultó seguro a partir del segundo trimestre de embarazo.

Respecto de los agentes quimioterápicos, los más eficaces son las antraciclina, entre las que se encuentra la doxorubicina, una de las drogas más empleadas durante el embarazo, usualmente asociada con fluorouracilo y ciclofosfamida. Estas drogas suelen ser bastante seguras a partir del segundo trimestre del embarazo. En relación con los taxanos, existen pocos datos clínicos, aunque pueden asociarse con malformaciones congénitas; sin embargo, su uso es habitual después del parto. Por último, tampoco hay datos de seguridad respecto del trastuzumab, aunque se han informado casos de oligohidramnios o anhidramnios reversibles.

El seguimiento de los niños expuestos a la quimioterapia en la vida intrauterina es relativamente corto, por lo que no pueden descartarse los efectos a largo plazo, como infertilidad, deterioro neurológico, aumento del riesgo de tener neoplasias o trastornos en distintos órganos.

### Anticoncepción después del CM

Las mujeres con CM deben utilizar un método anticonceptivo seguro. Aquellas que hayan completado su familia pueden optar por un método permanente; las restantes, entre métodos de barrera o endoceptivos, ya que los anticonceptivos hormonales se encuentran contraindicados. Además, el empleo de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina para suprimir la actividad ovárica en las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos también cumple con la función de anticoncepción, aunque no se recomienda durante la quimioterapia, ya que su uso simultáneo puede reducir la eficacia de los antineoplásicos.

### Embarazo luego del CM

El hecho de que haya aumentado significativamente la media de edad para la primera gestación lleva a que muchas mujeres que sobreviven a un CM no hayan completado sus familias o deseen un embarazo ulterior. Es fundamental proveerles información completa previa a la concepción, con el fin de que puedan tomar una decisión a conciencia. Es de público conocimiento que los estrógenos desempeñan un papel importante en el desarrollo de la carcinogénesis mamaria. Sobre la base de la presunción de que los altos niveles de estrógenos y progesterona podrían aumentar el riesgo de recaídas del cáncer, se les aconsejaba a las supervivientes evitar un embarazo posterior. Sin embargo, en una gran serie de pacientes, 371 tuvieron embarazos luego de haber sobrevivido a un CM, y se demostró que tuvieron menor riesgo de muerte. En otro grupo de mujeres con antecedentes de CM se constató que la supervivencia general a los 5 y a los 10 años en aquellas con un embarazo posterior fue significativamente superior que un grupo pareado sin embarazo. En otra gran serie de pacientes con antecedente de CM durante la juventud, un 5% tuvieron al menos un embarazo luego de una mediana de 23 meses, en tanto que el 50% concibieron a los 2 años del diagnóstico. La supervivencia general a los 5 años fue del 92% y a los 10 años, del 86%. Se observó mayor supervivencia en las mujeres que esperaron al menos 2 años antes de tener un embarazo ( $p = 0.009$ ); las que esperaron al menos 6 meses, tuvieron una supervivencia igual a las que no tuvieron embarazos.

La falta de estudios clínicos amplios dificulta la interpretación de estos datos. No queda claro si las mujeres que optan por un embarazo luego de un CM representan un grupo selecto o si el embarazo ejerce un efecto biológico benéfico, aún sin explicación. La recomendación convencional para las mujeres que sobreviven a un CM es esperar al menos 2 años después del diagnóstico antes de planear un embarazo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116616](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116616)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Novedades seleccionadas

### 8 - Recomendaciones para la Pesquisa del Cáncer de Mama

Petitti D, Calonge N, Schwartz J y colaboradores

**Radiology** 256(1):8-14, Jul 2010

El cáncer de mama es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los EE.UU., ya que afecta a aproximadamente 1 (12.5%) de cada 8 mujeres que viven hasta los 90 años.

En julio de 2008, la *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) realizó una actualización de las recomendaciones sobre pesquisa del cáncer de mama de 2002, pero no se publicaron hasta noviembre de 2009. Estas nuevas recomendaciones recibieron diversas críticas, especialmente del *American College of Radiology*. Por ello, el editor de la revista *Radiology* invitó a los miembros del USPSTF a brindar un panorama sobre estas recomendaciones, que se presenta a continuación.

La USPSTF se creó en 1984. Su objetivo es revisar las pruebas científicas y elaborar recomendaciones basadas en la evidencia sobre diversos temas dirigidos principalmente a los médicos de atención primaria y la comunidad médica en general. Sus miembros son expertos en atención primaria, medicina preventiva, medicina interna, medicina familiar, geriatría, pediatría, obstetricia y ginecología y enfermería, así como en investigación clínica, pesquisa, epidemiología clínica, ciencias conductuales y salud pública. A todas las recomendaciones se les asignó una letra sobre la base de 2 factores: la magnitud del beneficio neto sobre la salud (equilibrio entre los beneficios y riesgos según la revisión sistemática) y la certeza del beneficio neto. Las letras A y B significan uso recomendado, la letra C, no recomendado de rutina, la letra D, no recomendado y la letra I, pruebas insuficientes para establecer recomendaciones.

Las recomendaciones de la USPSTF sobre pesquisa de cáncer de mama elaboradas en 1989, 1996 y 2002 avalan el rastreo en las mujeres a partir de los 50 años cada 1 a 2 años. A partir de 2002 se publicaron diversas investigaciones que propiciaron la actualización. Todos los estudios controlados y aleatorizados se llevaron a cabo fuera de los EE.UU., excepto uno. Por ello, la USPSTF le encargó al *Oregon Evidence-based Practice Center* la realización de un análisis del *Breast Cancer Surveillance Consortium* (BCSC) entre 2001 y 2005 para evaluar los riesgos potenciales asociados con la pesquisa mediante mamografía en las mujeres estadounidenses. El BCSC contiene datos de más de 2 millones de mujeres de entre 40 y 70 años, 7.5 millones de mamografías y más de 86 000 casos de cáncer de mama en los EE.UU. También participaron los *6 National Cancer Institute-sponsored Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network* (CISNET) para brindar información adicional sobre el impacto de la pesquisa con mamografía sobre la historia natural del carcinoma y realizar análisis de sensibilidad.

Las recomendaciones son las siguientes:

El USPSTF concluye que las pruebas actuales son insuficientes como para recomendar la mamografía digital o la resonancia magnética en lugar de la mamografía convencional como pesquisa para el cáncer de mama (recomendación I). Si bien la mamografía digital puede tener mayor sensibilidad en mujeres menores de 50 años, las pruebas actuales son insuficientes y es necesaria la realización de más investigaciones.

El USPSTF no recomienda que los médicos clínicos enseñen a sus pacientes a realizar el autoexamen de mamas (recomendación grado D). Dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados de buena calidad informaron la ausencia de beneficios con esta práctica.

El USPSTF concluye que las pruebas actuales son insuficientes para evaluar los beneficios adicionales y los riesgos del examen de mamas clínico además de la mamografía como pesquisa en mujeres de 40 años o más (recomendación I). Esta afirmación permanece sin cambios con respecto a las recomendaciones de 2002. No constituye una recomendación en su contra, sino que refleja la ausencia de pruebas acerca de un beneficio adicional del examen clínico de mamas además de la mamografía como pesquisa.

El USPSTF concluye que las pruebas actuales son insuficientes para evaluar los beneficios adicionales y los riesgos de la mamografía de pesquisa en mujeres de 75 años o más (recomendación I). Esta afirmación constituye un cambio con respecto a las recomendaciones de 2002 y representa una extensión de las recomendaciones de pesquisa de rutina del cáncer de mama para incluir a las mujeres de entre 70 y 74 años. No hay datos adecuados provenientes de estudios clínicos para orientar las recomendaciones en las mujeres de 70 años o más. Por ello, y con el aval de los modelos de los CISNET, el USPSTF extrapola los beneficios de los estudios realizados en las mujeres de 60 a 69 años. El sobrediagnóstico y los tratamientos innecesarios de un cáncer de mama que no acortaría o afectaría la vida de la mujer constituye el principal riesgo en este grupo etario, avalado por los modelos de los CISNET. Por ello, el USPSTF no pudo determinar el equilibrio entre los riesgos y beneficios de la pesquisa en las mujeres de 75 años o más con certeza. Las pruebas insuficientes no constituyen una recomendación en contra de la realización de la pesquisa, sino que las decisiones que deben tomar los médicos y las pacientes se hacen sin las pruebas adecuadas de un beneficio neto.

El USPSTF recomienda la realización bianual de las mamografías de pesquisa en las mujeres de entre 50 y 74 años (recomendación grado B). Previamente se habían recomendado los exámenes cada 1 o 2 años según los datos de los estudios clínicos que indicaron la ausencia de una reducción adicional en la mortalidad con la pesquisa bianual comparada con la anual. Los modelos de los CISNET aportaron pruebas de que la pesquisa bianual retiene más del 80% del beneficio de reducción de la mortalidad de la pesquisa anual, mientras que disminuye los falsos positivos y las biopsias negativas en casi la mitad. Según estos datos, el USPSTF recomienda actualmente la pesquisa bianual.

La decisión de comenzar la pesquisa mamográfica regular bianual antes de los 50 años debe ser individual (recomendación grado C). El USPSTF determinó que, en comparación con la pesquisa a partir de los 50 años, la realizada entre los 40 y 49 años aporta pocos beneficios y tiene el riesgo de incrementar los falsos positivos, el sobrediagnóstico y el sobretratamiento. Dado el escaso beneficio neto de la pesquisa entre los 40 y 49 años, el USPSTF no la recomienda de rutina, sino que debe ser individualizada y basarse en la situación clínica específica de la mujer, las preferencias y los riesgos y beneficios potenciales. El USPSTF también consideró los riesgos asociados con la mamografía con los datos extraídos directamente del BCSC. Según estos, por cada 1 000 mujeres de entre 40 y 49 años evaluadas, hubo 1 resultado falso negativo y 97.8 resultados falsos positivos. Los modelos de los CISNET indicaron que la pesquisa mamográfica bianual a los 40 años comparada con la realizada a los 50 años aporta pocos beneficios (una reducción de la mortalidad adicional del 3%), mientras que se estiman 2 250 falsos positivos por cada 1 000 mujeres evaluadas. Además, también se consideraron los estudios clínicos disponibles, que mostraron tasas de sobrediagnóstico de entre el 1% y el 30%.

Los beneficios netos de la pesquisa mamográfica aumentan con la edad, con beneficios absolutos más significativos en las mujeres de entre 50 y 74 años.

No se demostraron beneficios con la enseñanza del autoexamen de mamas a las mujeres. Tampoco hay pruebas suficientes que demuestren un incremento en el beneficio del autoexamen de mamas en las mujeres que se realizan una pesquisa mamográfica anual o bianual.

La revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados confirma los beneficios netos y permite establecer la recomendación de la pesquisa de rutina con mamografía en las mujeres de entre 50 y 70 años. Los modelos de los CISNET aportan evidencias moderadas de los beneficios de extender la pesquisa mamográfica de rutina a las mujeres de entre 70 y 74 años.

Los datos del BSCS y de los modelos de los CISNET indicaron que los beneficios de la pesquisa mamográfica anual se mantienen con la efectuada bianualmente, mientras que se reducen los riesgos asociados con su realización.

Las pruebas existentes demuestran poco beneficio neto con la pesquisa mamográfica en las mujeres de entre 40 y 49 años. La realización de la pesquisa en este grupo etario debe ser individualizada y analizada entre el médico y la paciente, teniendo en cuenta también sus preferencias.

Hay datos insuficientes como para establecer recomendaciones con respecto a la mamografía para la pesquisa del cáncer de mama en las mujeres de 75 años o más.

Hay pruebas insuficientes que permitan recomendar la mamografía digital o la resonancia magnética por sobre la mamografía convencional para el rastreo.

La pesquisa mamográfica de rutina permite la detección precoz del cáncer de mama y la reducción de la mortalidad en las mujeres de entre 40 y 74 años, aunque la magnitud del beneficio es escasa para el grupo de entre 40 y 49 años y máxima para las mujeres de entre 50 y 74 años.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/116502](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/116502)

## 9 - Efectos sobre el Perfil Lipídico de los Anticonceptivos en Regímenes Convencionales y Extendidos

Wiegatz I, Stahlberg S, Kuhl H y colaboradores

Contraception 81(1):57-61, 2010

En diversas investigaciones se documentó un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares, principalmente de tromboembolismo venoso, con el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) junto con otros factores de riesgo reconocidos como la edad, el hábito de fumar, la hipertensión, la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad y la trombofilia. Se estima que la causa subyacente en la mayoría de los casos es la aterosclerosis seguida por la oclusión trombótica. Varios progestágenos como el levonorgestrel influyen sobre el perfil lipídico, con disminución en los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) e incremento en los de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), mientras que los estrógenos demostraron efectos favorables. La mayoría de los AOC actualmente en uso no alteran de manera significativa el perfil lipídico, excepto por un incremento en los valores de triglicéridos, pero se desconocen los efectos de la administración de los AOC en forma extendida (con pocos intervalos libres de hormonas) durante varios meses y si representan un riesgo adicional de enfermedad cardiovascular.

En este estudio se compararon los efectos de los AOC con 30 µg de etinilestradiol y 2 mg de dienogest (EE/DNG) en un

régimen de administración convencional (21 días de tratamiento más 7 días sin hormonas) con respecto a uno extendido (84 días de tratamiento más 7 días sin hormonas) sobre el perfil lipídico.

Esta investigación, que se centró en los efectos de los AOC sobre los parámetros lipídicos, formó parte de un estudio multicéntrico, comparativo, prospectivo, aleatorizado, de 12 meses de duración sobre eficacia y seguridad. Se incluyeron 59 mujeres de entre 18 y 40 años, con ciclos menstruales regulares y sin contraindicaciones para el uso de AOC. Las participantes no recibieron medicación hormonal 4 semanas antes del ingreso al ensayo ni drogas capaces de interactuar con los AOC. Después del ciclo control, las mujeres fueron divididas al azar para recibir un AOC monofásico con 30 µg de EE y 2 mg de DNG de modo convencional (13 ciclos con 21 días de tratamiento y 7 días sin hormonas; n = 29) o extendido (4 ciclos extendidos con 84 días de administración continua y 7 días sin hormonas; n = 30).

Se tomaron muestras de sangre en los días 21 a 26 del ciclo control, en los días 82 a 84 del primer y cuarto ciclo extendido (3 y 12 meses de tratamiento, respectivamente) o en los días 19 a 21 del tercer y decimotercer ciclo convencional (3 y 12 meses de tratamiento, en igual orden) luego de 12 horas de ayuno. La investigación se llevó a cabo entre junio de 2003 y febrero de 2005. Los parámetros lipídicos analizados fueron colesterol total, triglicéridos, HDLc, HDL2, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), LDLc y lipoproteína (a).

El análisis fue por intención de tratar e incluyó a las mujeres que recibieron al menos un comprimido y tuvieron al menos una observación. Los cambios en los parámetros lipídicos se evaluaron por las pruebas de Wilcoxon.

Dos mujeres interrumpieron el estudio durante el primer ciclo extendido debido a sangrado irregular y acúfenos, respectivamente. Los grupos fueron similares en cuanto a la edad y el índice de masa corporal, la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

En ambos grupos, los niveles promedio de colesterol total aumentaron levemente a los 3 meses y así permanecieron durante el tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En ambos grupos se produjo un incremento significativo en los niveles promedio de HDLc de un 12% a los 3 meses y de un 17% a los 12 meses, mientras que los niveles promedio de HDL2 permanecieron sin cambios a los 3 meses y aumentaron significativamente a un 40% a los 12 meses. Se produjo una disminución leve, pero significativa, en las concentraciones medias de LDLc a los 3 meses, que fue de menor magnitud a los 12 meses en ambos grupos. Los niveles promedio de triglicéridos aumentaron significativamente en un 60% a 70% en ambos grupos a los 3 y 12 meses, aunque en la mayoría de los casos no se excedieron los valores límites de 1.94 mmol/l y no hubo progresión a los 12 meses. No se verificaron diferencias significativas entre los dos grupos. Los niveles promedio de VLDL también aumentaron de manera sustancial en un 60% a 70% a los 3 y 12 meses, pero no se excedieron los valores límites de 0.88 mmol/l. Los efectos no difirieron entre los grupos. Con respecto a los valores de lipoproteína (a), variaron individualmente al inicio y a lo largo del estudio. Sólo se registró una disminución transitoria pero significativa a los 3 meses en el grupo de tratamiento extendido.

Comentan los autores que los resultados del presente estudio demostraron que no se observaron diferencias estadísticamente significativas sobre los parámetros lipídicos con el uso de AOC con EE/DNG en un régimen convencional o extendido a los 3 y 12 meses de tratamiento. La única excepción fue la disminución transitoria pero significativa en los niveles promedio de lipoproteína (a) a los 3 meses con el régimen extendido, pero no con el convencional. El ascenso en los niveles de HDLc y triglicéridos alcanzaron un nivel estable a los 3 meses, mientras que el incremento significativo en los niveles de HDL2 se observó a los 12 meses. Ninguna de las modificaciones

lipídicas tuvo significación clínica, ya que la mayoría de los valores individuales permanecieron dentro de los parámetros normales. Señalan que la información en conjunto indica un equilibrio entre los efectos beneficiosos y desfavorables, con un incremento en los niveles de HDLc (factor protector) y una disminución en el factor de riesgo representado por las concentraciones de LDLc. El ascenso en los niveles de VLDL y triglicéridos fue similar en ambos grupos a los 3 y 12 meses y los valores promedio se encontraron dentro de los límites normales, lo que indica que el régimen extendido de 84 días no representa un riesgo adicional en comparación con el régimen convencional.

Los efectos de los AOC sobre los lípidos y las lipoproteínas dependen de su composición. Los AOC con EE/DNG se caracterizan por un predominio de estrógenos en su formulación. Al respecto, se describió que el EE, de modo dependiente de la dosis, incrementa la producción hepática de triglicéridos y VLDL. Tanto los regímenes convencionales como extendidos de AOC produjeron un aumento significativo en los niveles de triglicéridos, VLDL, HDLc y HDL2, y la disminución en las concentraciones de LDLc, que fue significativa a los 3 meses. Se documentaron efectos similares en otro estudio con AOC con DNG y en aquellos con AOC con predominio estrogénico. Los autores asumen que el recambio de VLDL está aumentado en el hígado y que la menor permanencia de estas partículas aterogénicas en la circulación puede asociarse con menor modificación oxidativa y riesgo inferior de aterosclerosis.

En conclusión, este estudio no demostró diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes convencionales y extendidos de AOC sobre los parámetros lipídicos durante un año de tratamiento. Los efectos de ambos regímenes fueron leves y transitorios, ya que se mantuvieron estables después de los 3 meses. Los cambios en el metabolismo lipídico con los AOC con EE/DNG administrados en regímenes convencionales y extendidos fueron similares y equilibrados con respecto al riesgo de enfermedad cardiovascular.

 + Información adicional en  
www.siiisalud.com/dato/resic.php/113399

## 10 - Utilidad de la Ecografía Bidimensional para Estimar el Peso Fetal

Blumenfeld Y, Lee H, Taslimi M y colaboradores

**Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**  
23(8):790-793, Ago 2010

El término "pequeño para la edad gestacional" (PEG) se emplea cuando el peso fetal es menor del 10% frente al esperado según la edad gestacional. En caso de disminución del peso provocada por un disturbio materno o fetal se emplea el término "restricción del crecimiento intrauterino" (RCIU). Esto resulta en un nivel significativo de morbimortalidad neonatal vinculada con la presencia de displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante, entre otras entidades. También se informó que el 52% de los fetos nacidos muertos sin causa aparente presentan restricción del crecimiento. Además, los niños con antecedente de RCIU también sufren trastornos vinculados con el crecimiento y el rendimiento académico durante la infancia.

En la actualidad, el peso fetal puede estimarse mediante ecografía bidimensional. Dicha estimación incluye la aplicación de diferentes fórmulas que combinan parámetros biométricos estandarizados y resulta relativamente fiable para predecir el peso al nacer. Lamentablemente, esta fiabilidad disminuye en presencia de pesos fetales extremos. La ecografía tridimensional permite una medición más precisa del peso fetal estimado en caso de macrosomía o RCIU. No obstante, su

empleo es limitado. Este parámetro ecográfico es importante en presencia de un feto PEG. La precisión del diagnóstico de un feto PEG mediante ecografía bidimensional dependería de la edad gestacional, del momento de evaluación y de la fórmula empleada. Ante el diagnóstico ecográfico de un feto PEG será necesario intensificar el control y, en algunos casos, adelantar el parto. Por lo tanto, es fundamental contar con información adecuada sobre la precisión de la ecografía bidimensional para estimar el peso fetal.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la precisión de la ecografía bidimensional para estimar el peso de fetos PEG, en presencia de diferentes pesos fetales y edades gestacionales.

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de las historias clínicas correspondientes a embarazos con fetos PEG de acuerdo con la definición elaborada por la novena Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-9). La información de interés estuvo conformada por los datos demográficos, ecográficos y clínicos. Sólo se incluyeron los casos en los que el parto tuvo lugar dentro de los 7 días de la última ecografía. El peso fetal estimado mediante ecografía se calculó mediante la fórmula de Hadlock que incluye la circunferencia cefálica, el diámetro biparietal, la circunferencia abdominal y la longitud femoral. El feto PEG se definió en presencia de un peso fetal estimado menor o igual al 10%. El error porcentual absoluto se calculó al dividir la diferencia absoluta entre el peso al nacer estimado mediante ecografía y el peso al nacer real por este último parámetro. Se incluyeron 98 casos. El 24.5% correspondieron a gestaciones múltiples y en el 27.6% y 28.6% se detectaron oligohidramnios y anomalías en la ecografía Doppler, respectivamente. Dichas anomalías se correlacionaron con un aumento del índice sistólico/diastólico (S/D), ausencia de flujo de fin de diástole y reversión de flujo de fin de diástole en el 13.3%, 12.2% y 3.1% de los casos, respectivamente.

El error porcentual absoluto medio fue del 8.7%. El 59.1% de las ecografías arrojaron estimaciones que difirieron del peso real al nacer en un 10%. La sobreestimación del peso al nacer mediante la ecografía tuvo lugar en el 37.8% de los casos. Para apreciar el efecto del último peso estimado sobre el error porcentual absoluto se dividieron los casos según el cálculo ecográfico de un peso al nacer menor de 1 500 gramos, entre 1 500 y 2 000 gramos o mayor de 2 000 gramos. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en términos de error porcentual absoluto entre dichos grupos. No obstante, se verificó una variación estadísticamente significativa en cuanto a la diferencia media absoluta del peso estimado entre los tres grupos. Por último, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de error porcentual medio absoluto entre los grupos con edad gestacional menor de 32 semanas, de 32 a 36 semanas o mayor de 36 semanas, de acuerdo con el resultado de la última ecografía.

A diferencia de lo informado en estudios anteriores, los resultados obtenidos permiten indicar que la ecografía bidimensional resulta adecuada para estimar el peso en caso de fetos PEG, sin importar la edad gestacional. Según Chauhan y colaboradores, los factores relacionados en mayor medida con la precisión de la estimación del peso fetal son los valores menores de 2 500 gramos y el tiempo transcurrido entre la evaluación y el parto. En el presente estudio, el peso fetal estimado mediante ecografía bidimensional difirió un 10% del peso real en el 58.9% de los casos. Esto coincide con lo informado en otras investigaciones. Desafortunadamente, la cantidad de casos no fue suficiente para evaluar el efecto del volumen de líquido amniótico sobre el peso fetal estimado.

Entre las limitaciones del presente trabajo se destaca su naturaleza retrospectiva y la cantidad escasa de casos incluidos. Este último factor impidió apreciar el efecto de variables como el peso materno, el origen étnico, el nivel de

líquido amniótico y la posición fetal. Es necesario efectuar un estudio de mayor magnitud y diseño prospectivo para obtener información definitiva al respecto.

Debe considerarse que la fórmula de Hadlock aplicada para estimar el peso fetal incluyó la circunferencia cefálica, el diámetro biparietal, la longitud femoral y la circunferencia abdominal. La aplicación de fórmulas integradas por variables diferentes podría haber arrojado otros resultados. De todos modos, en otros estudios se informó que cuantos más parámetros se emplean para la estimación del peso fetal, mayor es la precisión. Es necesario contar con estudios adicionales para evaluar el efecto de la aplicación de diferentes criterios para estimar el peso fetal.

El empleo de ecografía bidimensional para estimar el peso de fetos PEG resulta adecuado, sin importar la edad gestacional o el peso fetal real.

 Información adicional en [www.siiusalud.com/dato/resiic.php/116606](http://www.siiusalud.com/dato/resiic.php/116606)

## 11 - Alternativa No Quirúrgica para el Tratamiento de Leiomiomas Sintomáticos

*Kroencke T, Scheurig C, Hamm B*

**Radiology** 255(3):834-841, Jun 2010

El procedimiento de embolización de la arteria uterina (EAU) produce infarto en el tejido del leiomioma, con la consiguiente reducción de su tamaño; ésta es una alternativa terapéutica a la cirugía. El fracaso clínico, tanto temprano como tardío, se ha relacionado con el infarto incompleto del leiomioma, aunque no hay información clara, dado que la mayoría de los estudios son retrospectivos.

Los autores diseñaron este estudio prospectivo con el fin de comparar la eficacia del infarto parcial y total del leiomioma en relación con el alivio de los síntomas asociados con el leiomioma y con la falta de requerimiento de nuevas intervenciones invasivas. El objetivo secundario fue determinar si la edad, la localización del tumor dominante y el volumen uterino basal y tumoral dominante guardan relación con el fracaso clínico.

Entre mayo de 2003 y junio de 2005 se incluyeron 115 mujeres con leiomiomas sintomáticos en plan de EAU, con una mediana de edad de 42 años. Se realizaron resonancias magnéticas, previas al procedimiento de EAU, con contraste y sin él, y dentro de las 24 a 72 horas posteriores para determinar el porcentaje de infarto del tejido leiomiomatoso y los volúmenes del útero y del leiomioma dominante. Luego, se realizó seguimiento clínico durante 36 meses y por resonancia magnética hasta los 12 meses.

El procedimiento de EAU se llevó a cabo por abordaje transfemoral; se procedió al cateterismo de ambas arterias uterinas, en tanto que la embolización se llevó a cabo por medio de distintos tipos de microesferas con un diámetro de entre 500 y 1 000  $\mu\text{m}$ . El criterio de valoración del procedimiento se estableció al constatar la falta de vascularización del plexo perifibróide y el flujo anterógrado lento en ambas arterias uterinas.

Los síntomas asociados con el leiomioma se recabaron mediante un cuestionario específico, que contempló preguntas categóricas sobre menorragia y síntomas relacionados con el volumen tumoral; no se solicitó la graduación basal de la intensidad de estos síntomas. En el seguimiento, se solicitó la evaluación de la intensidad de los síntomas dentro de las siguientes categorías: peor, no modificados, mejor o resueltos por completo. También se consignaron las recurrencias de síntomas previamente controlados, así como la necesidad de cualquier tipo de reintervención. El umbral del seguimiento

de cada paciente, a los fines de la investigación, se estableció en el momento del fracaso clínico, definido por el empeoramiento, la ausencia de modificación o la recurrencia de los síntomas, el requerimiento de reintervención para síntomas no controlados o la última visita.

El estudio con resonancia magnética sirvió para determinar la cantidad de leiomiomas que tenía cada paciente, que fueron categorizados como únicos, 1 a 5 o más de 5; a su vez, se definió la ubicación del leiomioma dominante dentro de la pared uterina (subserosa, intramural o submucosa). El volumen uterino se evaluó en el estudio basal y aproximadamente a los 7 meses.

Las participantes fueron divididas en tres grupos de acuerdo con el porcentaje de infarto tumoral alcanzado con la EAU: infarto completo, infarto casi completo (cuando se produjo infarto en el 90% al 99% de todos los leiomiomas) e infarto parcial (con infarto < 90% de todos los leiomiomas). Para evaluar la eficacia del procedimiento de EAU se empleó la prueba de Wilcoxon pareada; las diferencias del infarto del leiomioma dominante luego del procedimiento y al final del seguimiento se compararon mediante la prueba de Mann-Whitney. Desde el punto de vista clínico, se evaluó la eficacia sobre la base de los cuestionarios completados por las participantes. Para la evaluación de la falta de requerimientos de nuevas intervenciones invasivas o la ausencia de eventos se emplearon curvas de Kaplan-Meier; las diferencias entre los grupos se establecieron con la prueba de *log-rank*. En la evaluación de la influencia de distintos factores en el fracaso clínico se utilizó una regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

El 97% de las pacientes evaluadas fueron sometidas a un procedimiento de EAU bilateral y en las restantes se realizó embolectomía unilateral por diversos motivos; en 2 de éstas se produjo infarto parcial y en una, infarto completo. Respecto de las diferencias técnicas en los distintos procedimientos, no se encontró correlación entre la magnitud del infarto tumoral y el empleo de microcatéter arterial, la presencia de espasmos arteriales ni la cantidad de partículas inyectadas.

En el 52% se efectuó infarto completo, en el 28% infarto casi completo y en el 20%, infarto parcial. En el examen realizado por resonancia magnética a los 7 meses se apreció una disminución significativa del volumen uterino y del leiomioma dominante en todos los grupos, aunque fue de menor magnitud en las mujeres con infartos parciales. En los grupos de infarto parcial y casi completo se observó el incremento del tejido viable en el leiomioma dominante entre el examen posterior al procedimiento y el de seguimiento ( $p = 0.021$ ).

Ninguna paciente con infarto completo requirió una nueva intervención en los 36 meses de observación; a los 24 meses se comprobó que el 80% de las pacientes con infarto casi completo no requirieron una nueva intervención, mientras que sólo en el 50% de las pacientes con infarto parcial no fue necesaria una segunda intervención invasiva para el tratamiento. En el 10% de las mujeres con infarto completo, en el 16% con infarto casi completo y en el 28% con infarto parcial se observó menorragia a los 24 meses; los síntomas comenzaron dentro de los 12 meses de la EAU. Los síntomas asociados con el volumen tumoral persistieron en aproximadamente el 10% de las participantes que tuvieron infarto completo o casi completo, pero afectaron hasta al 65% de las mujeres con infarto parcial, dentro de los 6 meses de la EAU.

No se observaron correlaciones significativas entre la edad, el volumen uterino o tumoral basal, el número de leiomiomas o su localización con el fracaso clínico del procedimiento.

El análisis de riesgo mostró que las pacientes con infarto casi completo presentaron un riesgo 16 veces mayor de requerir una nueva intervención ( $p = 0.034$ ), que aumentó hasta 73 veces para aquellas con infarto parcial ( $p < 0.001$ ). Este grupo también mostró 7 veces más riesgo de presentar

empeoramiento, persistencia o recurrencia de la menorragia ( $p = 0.002$ ) y de los síntomas ocasionados por el volumen del leiomioma ( $p = 0.007$ ).

La EAU es una alternativa a la cirugía para el tratamiento de los síntomas asociados con los leiomiomas. Cuando el procedimiento es eficaz, se produce el infarto del leiomioma con la consiguiente reducción de su volumen, independientemente del número de tumores, de su tamaño y localización. Los casos en los que se produce infarto parcial podrían obedecer a un aporte colateral de la arteria ovárica, a la presencia de espasmo arterial, a la embolización unilateral o al empleo de determinados agentes embolizantes. Se ha informado que el infarto parcial puede conducir al fracaso clínico debido al nuevo crecimiento del tejido viable del leiomioma.

Este estudio demostró una correlación fuerte entre el porcentaje de infarto del leiomioma y los resultados clínicos. El infarto parcial se asoció con mayor riesgo de requerir una segunda intervención invasiva, así como con la persistencia, el empeoramiento o la recurrencia de síntomas como la menorragia y aquellos relacionados con el volumen del leiomioma. Las mujeres que tuvieron infartos completos no requirieron reintervenciones y alcanzaron porcentajes de control de los síntomas del orden del 85% al 90%. No se estableció correlación con otro factor.

Los resultados de este estudio concuerdan con la bibliografía; en diversas series, la ausencia de vascularización se asoció con mejoría sintomática y con falta de requerimiento de intervenciones quirúrgicas ulteriores.

A pesar del número pequeño de pacientes en los distintos grupos, según los investigadores, la tasa de infarto del tejido tumoral aún es altamente predictiva del resultado clínico. Así, destacan que la evaluación del grado de infarto del leiomioma es el parámetro predictivo más importante de la eficacia clínica del procedimiento de EAU y que las mejoras en el diagnóstico por imágenes parecen útiles para predecir la evolución clínica y la posibilidad de recurrencia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/116497](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/116497)

## 12 - Riesgo de Aborto Espontáneo ante el Empleo de Antidepresivos

Nakhai-Pour H, Broy P, Bérard A

Canadian Medical Association Journal 182(10):1031-1037, Jul 2010

Se estima que hasta el 3.7% de las embarazadas reciben antidepresivos durante el primer trimestre. Dicho tratamiento generalmente se debe a la presencia de depresión, ansiedad, trastorno bipolar o cuadros de dolor, y su interrupción puede resultar en la aparición de recaídas. Esto supone un riesgo tanto para la madre como para el feto. Los estudios disponibles sobre la asociación entre el tratamiento antidepresivo durante el embarazo y el riesgo de aborto espontáneo son escasos, presentan limitaciones o arrojaron resultados contradictorios. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el riesgo de aborto espontáneo asociado con el empleo de antidepresivos durante el embarazo.

El presente estudio de casos y controles tuvo lugar entre 1998 y 2003. Se escogió dicho período con el fin de obtener estimaciones independientes de las advertencias sobre el empleo de antidepresivos durante el embarazo elaboradas desde 2004 por la *Food and Drug Administration* o por *Health Canada*. Se empleó la información incluida en el *Quebec Pregnancy Registry*, cuyo contenido reúne las bases de datos *Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)*, *Med-Echo* e

*Institut de la statistique du Québec*.

Los casos fueron mujeres de 15 a 45 años tratadas con antidepresivos durante el lapso de 12 meses antes del primer día de gestación y durante el embarazo, que presentaron un aborto espontáneo hasta la semana 20 de gestación inclusive. La fecha índice se correspondió con la fecha del aborto. El grupo control estuvo integrado por mujeres que no presentaron abortos espontáneos a la edad gestacional correspondiente a la fecha índice de cada caso ni recibían tratamiento antidepresivo. Se incluyeron 10 controles por caso.

La exposición a los antidepresivos se definió en presencia de al menos una prescripción entre el inicio del embarazo y la fecha índice. Los antidepresivos considerados fueron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y otros antidepresivos. En cada caso se definió si la exposición había tenido lugar una sola vez y si se había administrado un solo antidepresivo o si el tratamiento había sido combinado. Por último, se valoró la existencia de una relación de tipo dosis-respuesta entre la administración de 1 a 20, 20 a 25 o  $> 25$  mg de paroxetina o  $< 150$  mg o  $\geq 150$  mg de venlafaxina y el riesgo de aborto espontáneo.

Se incluyeron 5 124 casos y 51 240 controles. La edad gestacional media en el momento de la fecha índice fue 10.5 semanas. Las mujeres que sufrieron abortos espontáneos tuvieron una probabilidad mayor de presentar una edad más avanzada, vivir en regiones urbanas y tener depresión, ansiedad, diabetes, asma o antecedente de consulta psiquiátrica durante el año previo al embarazo en comparación con el grupo control, entre otros factores.

El 5.5% de los casos habían recibido al menos una prescripción para antidepresivos durante el embarazo. Esto se verificó en el 2.7% de los controles. De acuerdo con el análisis llevado a cabo por los autores, la exposición a los antidepresivos durante el embarazo y el antecedente de depresión se asociaron de manera independiente con un aumento del riesgo de aborto espontáneo. El tratamiento vinculado en forma independiente con dicho riesgo fue la monoterapia con ISRS o IRSN o el empleo combinado de más de un tipo de antidepresivo. En cambio, el riesgo de aborto espontáneo asociado con la monoterapia con ATC u otros antidepresivos fue significativamente inferior. La monoterapia con paroxetina o venlafaxina se vinculó independientemente con el riesgo de aborto espontáneo. Dicha asociación fue más acentuada a medida que aumentó la dosis de las drogas. Por lo tanto, los autores sugieren la existencia de una relación de tipo dosis-respuesta entre el empleo de paroxetina o venlafaxina y el riesgo de aborto espontáneo. Esto no se verificó al considerar otros agentes.

La información sobre el riesgo de aborto espontáneo asociado con el tratamiento antidepresivo es heterogénea. Algunos autores verificaron un aumento no significativo de la prevalencia de aborto espontáneo vinculado con la administración de ISRS, ATC, mirtazapina o bupropión durante el embarazo, entre otras drogas. En cambio, otros no hallaron diferencias entre el tratamiento con fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina o venlafaxina durante el embarazo y la ausencia de tratamiento antidepresivo en términos de riesgo de aborto espontáneo. En una revisión efectuada recientemente no se observó una asociación significativa entre el tratamiento con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y el riesgo de aborto espontáneo. En cambio, en otra revisión que incluyó estudios publicados en 2009 se informó un aumento del riesgo de aborto espontáneo asociado con el empleo de paroxetina o venlafaxina o de antidepresivos en general durante el embarazo. Debe considerarse que la mayoría de los estudios mencionados tuvo limitaciones que dificultan la interpretación de los resultados.

De acuerdo con los hallazgos de la presente investigación, la administración de antidepresivos durante el embarazo aumenta un 68% el riesgo general de aborto espontáneo. Además, los autores notaron una relación significativa entre el tratamiento con paroxetina y venlafaxina y el aumento del riesgo de aborto espontáneo. Dicho riesgo se vinculó con la dosis diaria de dichas drogas de un modo dosis-respuesta. Asimismo, el tratamiento combinado con antidepresivos de diferentes clases se asoció con un riesgo doble de aborto espontáneo. Los resultados obtenidos coinciden con lo informado por otros autores. Aún no queda claro el mecanismo que vincula el tratamiento antidepresivo con el riesgo de aborto espontáneo. No obstante, se sugirió la importancia del efecto serotoninérgico de las drogas empleadas.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona que la evaluación de la exposición a los antidepresivos según las prescripciones que recibieron las pacientes embarazadas puede no reflejar el nivel real de exposición a las drogas. Además, sólo se consideraron los casos de aborto espontáneo detectado clínicamente. Esto podría haber resultado en una subestimación del riesgo. No se pudo evaluar el efecto de variables potenciales de confusión como el tabaquismo y la obesidad. Tampoco fue posible apreciar el efecto de la depresión o la ansiedad subyacente. Por último, la potencia estadística del análisis de asociación entre el tratamiento antidepresivo y el aborto espontáneo según la clase o el tipo de droga podría haber sido baja para detectar relaciones significativas adicionales.

El tratamiento con antidepresivos durante la primera etapa del embarazo se vinculó con un aumento del riesgo de aborto espontáneo. Esta asociación tuvo lugar al considerar la monoterapia, especialmente con paroxetina o venlafaxina, o el tratamiento combinado con diferentes antidepresivos. La relación entre la administración de paroxetina o venlafaxina y el riesgo de aborto espontáneo fue de tipo dosis-respuesta. Es fundamental que el profesional discuta con sus pacientes los riesgos y beneficios asociados con el tratamiento antidepresivo durante el embarazo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/116618](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/116618)

### 13 - Revisan las Utilidades del Sulfato de Magnesio en Obstetricia

James M

**Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**  
24(3):327-337, Jun 2010

El magnesio (Mg) es fundamental en el metabolismo del hueso y para el funcionamiento muscular y del tejido nervioso; se estima que menos del 1% del Mg corporal total está en el plasma y en los glóbulos rojos. El 62% del Mg plasmático (Mg<sup>2+</sup>) está ionizado, en tanto que el resto se encuentra unido a la albúmina o forma complejos con otros iones –citratato y fosfato. Las recomendaciones vigentes establecen que la ingesta diaria de Mg es de 350 mg en los hombres adultos y de 280 mg en las mujeres. Las demandas de Mg aumentan durante el embarazo y la lactancia (360 a 400 mg/día). La leche materna tiene alrededor de 30 a 40 mg/l, cantidad suficiente para el lactante. Los vegetales verdes, los cereales, la carne y el agua potable representan las fuentes principales de Mg.

Numerosos procesos metabólicos y bioquímicos requieren Mg. Asimismo, señala el autor, más de 300 enzimas involucradas en el metabolismo de los carbohidratos, en la síntesis de proteínas, en la fosforilación oxidativa y en la síntesis de ácidos nucleicos y de ATP requieren Mg para su actividad. El Mg es el antagonista fisiológico del calcio. La excreción renal es el mecanismo que regula la concentración

de Mg y varía considerablemente según los niveles séricos del ión. Cuando los niveles de calcio o de Mg son excesivos, se activa un receptor del calcio que induce diuresis y mayor eliminación de los dos iones. Este mecanismo de control depende del buen funcionamiento renal.

La fatiga crónica, el delirio, la debilidad muscular, los trastornos en el metabolismo de la glucosa, ciertas arritmias y los trastornos vasculares y de los electrolitos son algunas de las consecuencias de la deficiencia de Mg (por debajo de 0.75 a 1.0 mmol/l). Sin embargo, debido a que el Mg es fundamentalmente un ión intracelular, la determinación de los niveles séricos puede no ser útil para detectar la depleción de los depósitos corporales. Cabe destacar que la mayoría de las dietas occidentales tiene escasa cantidad de Mg.

La concentración de este elemento se reduce durante el embarazo, sobre todo hacia finales del primer trimestre (reducción absoluta y relativa, asociada con la dilución y la expansión del espacio extracelular). La deficiencia de Mg puede ocasionar trastornos placentarios y, eventualmente, preeclampsia; además, induce espasmo de las arterias uterinas y retardo del crecimiento intrauterino. Este elemento cumple un papel decisivo en la síntesis de las prostaglandinas. Los resultados de un estudio sugieren que el aporte de Mg durante el embarazo reduce la morbilidad materna y mejora la evolución fetal; sin embargo, el trabajo no permite establecer conclusiones definitivas en relación con el Mg y la prevención de la preeclampsia. Es posible que la deficiencia de Mg sea causa de parto pretérmino y de calambres de las extremidades durante la gestación. Una investigación sugirió que la deficiencia de Mg durante el embarazo podría elevar el riesgo de muerte súbita del niño.

Los estudios en animales revelaron que la deficiencia de Mg durante la gestación se asocia con aumento de la presión arterial y con menor peso del feto. Un trabajo en 568 mujeres asignadas a tratamiento con Mg o placebo a partir de la semana 16 de gestación reveló menos internaciones, menor frecuencia de parto pretérmino y menor necesidad de internación de los niños en salas de cuidados intensivos entre las pacientes del grupo de tratamiento activo. Aunque en un estudio la concentración plasmática de Mg no fue diferente entre las pacientes con preeclampsia y los controles, en las primeras se constató menor concentración del ión en los glóbulos rojos. Los autores concluyeron que la deficiencia intracelular de Mg podría participar en las lesiones vasculares de la preeclampsia. Otro estudio en 31 embarazadas, 9 de las cuales presentaron preeclampsia, demostró la reducción en la concentración de Mg<sup>2+</sup> en relación con la mayor edad gestacional; sin embargo, los niveles totales del Mg<sup>2+</sup> fueron más bajos y el cociente Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> aumentó en el segundo y en el tercer trimestre de la gestación en las mujeres que presentaron preeclampsia. Estas observaciones, empero, no pudieron ser confirmadas por otros grupos. Por ejemplo, en un estudio, la concentración de Mg en el suero y en el líquido cefalorraquídeo fue semejante en las pacientes con preeclampsia y en las mujeres con embarazo normal. Por lo tanto, por el momento no hay consenso en relación con el papel del Mg en la fisiopatología de la preeclampsia; aun así, los suplementos son apropiados en las mujeres con deficiencia de Mg, una complicación importante en las pacientes diabéticas, ya que en éstas es más común la deficiencia de este elemento.

En 1955 se publicó el primer estudio en el que se constató que la hipermagnesemia controló las convulsiones asociadas con la eclampsia. A partir de ese momento, el Mg se ha utilizado como un tocolítico. Desde el punto de vista farmacológico, el Mg es un competidor del calcio en los receptores de las dihidropiridinas, como también en los canales de calcio no afectados por los antagonistas tradicionales. El Mg también es un antagonista de los receptores del ácido *N*-metil-D-aspartato (NMDA) en el

sistema nervioso central. Las concentraciones farmacológicas apropiadas sólo se logran con la administración parenteral de Mg, ya que las sales para uso oral se absorben poco. La toxicidad por Mg obedece al bloqueo neuromuscular y al compromiso respiratorio; estas complicaciones, sin embargo, aparecen casi exclusivamente en los pacientes con disfunción renal ya que, como se mencionó, la depuración renal es la única vía de excreción.

El exceso de Mg inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular; por ende, la terapia con este elemento eleva la sensibilidad de las placas motoras a los relajantes no despolarizantes. Las concentraciones plasmáticas por encima de los 5 mmol/l se asocian con bloqueo neuromuscular; el reflejo rotuliano es útil para controlar el funcionamiento neuromuscular en relación con los niveles de Mg. Los pacientes con ciertos trastornos neuromusculares, entre ellos, miastenia *gravis*, síndrome de Eaton-Lambert y distrofia miotónica, tienen mayor riesgo de presentar parálisis neuromuscular cuando reciben Mg.

Dos trabajos demostraron la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo y de la capacidad vital forzada en relación con el uso de Mg por vía intravenosa; estos hallazgos sugieren compromiso de la mecánica ventilatoria. El Mg reduce la reserva de los músculos respiratorios en las pacientes con preeclampsia; sin embargo, el tratamiento con sulfato de Mg no se asocia con el incremento de la PaCO<sub>2</sub>.

Se considera que el Mg ejerce escasos efectos hemodinámicos; aun así, se asocia con vasodilatación por mecanismos directos e indirectos. Todavía se desconocen las consecuencias de estos efectos en el tratamiento de la preeclampsia.

En ausencia de insuficiencia respiratoria y de hipoxia, el Mg es seguro en términos cardiovasculares; el paro cardíaco se produce cuando los niveles séricos superan los 12.5 mol/l. Los estudios en animales y en embarazadas no revelaron depresión del miocardio; la sobredosis accidental (con concentraciones superiores a los 7 mmol/l) no se asoció con efectos adversos cardiovasculares. En conjunto, los datos sugieren que el Mg<sup>2+</sup> es seguro y que no ejerce efectos inotrópicos negativos; más aún, podría ser útil para mejorar la función del miocardio.

Según algunos grupos, la interacción entre el Mg y los bloqueantes de los canales de calcio podría ser riesgosa; sin embargo, otros profesionales utilizan con frecuencia esta combinación farmacológica para controlar la hipertensión en la preeclampsia grave.

Un estudio en mujeres con preeclampsia tratadas con nifedipina y Mg no reveló depresión miocárdica; por lo tanto, el riesgo de efectos adversos cardíacos sería muy bajo, inferior al sugerido por los trabajos experimentales con corazones aislados. Más aún, el Mg es un excelente vasodilatador y un antagonista alfa adrenérgico que se asocia con reducción de la presión arterial excesivamente alta, especialmente cuando el trastorno obedece a la mayor liberación de catecolaminas.

Durante mucho tiempo se discutió el papel del Mg en el tratamiento de las convulsiones, ya que el ión atraviesa escasamente la barrera hematoencefálica; además, no es un anticonvulsivo eficaz en la epilepsia. Sin embargo, los resultados de un amplio ensayo *–Collaborative Eclampsia Study–* y de un metanálisis confirmaron que el Mg es más eficaz que la fenitoína o el diazepam para el tratamiento de las convulsiones en el contexto de la eclampsia. Aunque los mecanismos del efecto beneficioso no se conocen con precisión, es posible que estén relacionados con el antagonismo de los receptores NMDA, con el antagonismo del calcio y con la vasodilatación cerebral. Este último efecto, sin duda, es de gran utilidad en el tratamiento de las convulsiones en las pacientes con preeclampsia y eclampsia.

El Mg no se asocia con modificaciones significativas en la coagulación. Los resultados de algunos trabajos al respecto son difíciles de interpretar, pero el efecto no parece mayor del que se observa con la aspirina.

Especialmente en los EE.UU., el Mg es utilizado desde 1977 para detener el trabajo de parto pretérmino. Este elemento inhibe las contracciones del miometrio con la misma eficacia que los beta agonistas; en cambio, se asocia con menos efectos adversos. Sin embargo, la información en conjunto no permite establecer conclusiones firmes al respecto. No existen indicios de que el tratamiento con Mg prolongue el trabajo de parto normal. El efecto sobre el índice de cesárea no ha sido definido.

Se han referido algunos casos aislados de hipotonía neonatal, depresión respiratoria y trastornos de la función de la hormona paratiroidea, especialmente en fetos prematuros. No obstante y aunque el Mg atraviesa la placenta, no hay indicios firmes que avalen la toxicidad fetal; más aún, algunos estudios sugirieron que los recién nacidos de madres tratadas con Mg tendrían menos riesgo de requerir internación en salas de cuidados intensivos en comparación con los neonatos de madres tratadas con fenitoína o diazepam. Además, los puntajes Apgar fueron mejores en los neonatos expuestos a Mg. En conjunto, la información sugiere que este agente es seguro para el feto. Incluso, 2 metanálisis recientes sugirieron que la administración de Mg en las mujeres con riesgo de dar a luz antes de las 34 semanas de gestación reduciría el riesgo de parálisis cerebral. Aunque los últimos estudios también sugieren cierto efecto neuroprotector, se requiere mayor información al respecto.

El Mg es el fármaco de primera línea para la prevención de las convulsiones de la eclampsia; sin embargo, el tratamiento no está exento de riesgos, especialmente en ámbitos en los que es difícil el control de la dosificación. Según algunos grupos, debería utilizarse en las pacientes con mayor riesgo de presentar convulsiones; el mayor beneficio se observa en los países en los que la mortalidad perinatal es más elevada y en los que la preeclampsia es más frecuente; en cambio, en los países más desarrollados, en los que predomina la preeclampsia leve, el número necesario de pacientes a tratar para evitar una convulsión asociada con la preeclampsia es mucho mayor.

Sin embargo, en opinión del experto, el dilema no será respondido a corto plazo. Por el momento, una conducta prudente consiste en la administración de Mg en todas las pacientes con enfermedad grave o que han presentado una convulsión; en general, el tratamiento se mantiene hasta 24 horas después del parto.

Aunque no se estableció con precisión el papel del Mg en el tratamiento de un episodio convulsivo, y si bien el diazepam es la droga de primera línea en esta situación, el Mg sin duda es muy útil para prevenir un nuevo episodio. En opinión del autor, la infusión en bolo de 30 a 60 mg/kg de sulfato de Mg se acompaña de un efecto rápido.

Se han sugerido numerosos esquemas de dosificación; en la mayoría de los casos, la preferencia tiene que ver con la complejidad de la institución en la que se indica el tratamiento y con la disponibilidad de los sistemas de monitoreo, ya que el riesgo principal es la sobredosis masiva accidental que puede asociarse con bloqueo neuromuscular e insuficiencia respiratoria. Cuando el control no es posible, la vía intramuscular también es útil.

El sulfato de Mg por vía intravenosa habitualmente se utiliza en dosis de 4 a 6 g en infusión de 15 a 20 minutos. Durante el tratamiento se deben controlar los reflejos tendinosos profundos y, en ocasiones, la concentración plasmática.

Un metanálisis de los agentes tocolíticos reveló que todos fueron superiores al placebo a las 48 horas y a los 7 días

para retrasar el trabajo de parto. Los inhibidores de las prostaglandinas parecen ser una de las mejores opciones terapéuticas y el sulfato de Mg se asocia con un índice de eficacia del 82%. Las discrepancias entre los trabajos en parte podrían obedecer a las dosis utilizadas; de hecho, las dosis bajas (dosis de carga de 4 g e infusión de 2 g/hora) sólo son eficaces en menos del 75% de los casos. Sin duda, la elección de esta opción se basa en la disponibilidad del producto y en la costumbre del profesional. Cuando se emplean dosis altas, sin embargo, está indicado el control de la concentración en plasma. Actualmente, en los EE.UU. el sulfato de Mg y la nifedipina son los agentes tocolíticos más utilizados.

En los pacientes tratados con Mg, la anestesia lumbar epidural puede ocasionar hipotensión moderada y otros cambios hemodinámicos leves. Estos efectos pueden ser beneficiosos en las mujeres con preeclampsia. Según los resultados de estudios en animales, la efedrina sería el mejor agente vasoconstrictor, aunque el calcio también en un antagonista eficaz del Mg. Debido a que el sulfato de Mg es sumamente seguro, representa la primera opción de terapia de las crisis hipertensivas durante la gestación y el parto.

El sulfato de Mg es un agente ampliamente utilizado en obstetricia; la deficiencia de este elemento se asocia con diversos trastornos en la madre y en la salud del niño. Representa el agente de elección para la prevención y el control de las convulsiones de la eclampsia. Aunque algunos estudios han sugerido que el sulfato de Mg podría proteger contra la parálisis cerebral en los niños prematuros, la relación riesgo-beneficio todavía no se conoce con precisión, agrega por último el especialista.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116507](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116507)

## 14 - Efectos de las Trombofilias sobre la Viabilidad Fetal

Werner E, Lockwood C

**Clinical Obstetrics and Gynecology** 53(3):617-627, Sep 2010

Existe una variedad de enfermedades denominadas trombofilias que se asocian con aumento del riesgo de episodios de trombosis venosas que, a su vez, se incrementa con el embarazo. En las poblaciones de raza blanca, la prevalencia de estas enfermedades varía entre un 0.02% para la deficiencia de antitrombina y un 4% a 7% para las mutaciones del factor V de Leiden (FVL). Las trombofilias también se relacionan con mayor riesgo de complicaciones obstétricas, como abortos recurrentes, preeclampsia, desprendimiento placentario y restricción del crecimiento intrauterino y, especialmente, con el parto de un feto muerto (PFM). La dificultad para estudiar estas asociaciones radica en la baja frecuencia de los episodios; aun con una definición amplia de mortalidad fetal (a partir de las 16 semanas de gestación), su prevalencia sólo alcanza el 1%. Por otro lado, no hay coincidencia en las definiciones empleadas en diversos trabajos para diferenciarla del aborto.

La definición de síndrome antifosfolipídico se basa en la presencia de trombosis, complicaciones obstétricas y la comprobación de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF). La trombosis puede producirse en cualquier órgano, ser venosa o arterial y estar confirmada por imágenes o patología. Las complicaciones obstétricas comprenden al menos una muerte fetal después de la semana 20 o al menos un parto prematuro antes de la semana 34 por preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria con cariotipo, anatomía y niveles

hormonales normales. Los anticuerpos deben identificarse en 2 oportunidades con una diferencia mínima de 12 semanas y máxima de 5 años; son autoanticuerpos que interactúan con proteínas unidas a superficies con carga negativa, generalmente fosfolípidos aniónicos. Se pueden detectar mediante su unión a los epitopes de estas proteínas (anti-beta-2-glicoproteína-1, protrombina, anexina V, proteína C activada, proteína S, inhibidor de la proteasa dependiente de la proteína [ZPI], kininógenos de bajo y alto peso molecular, activador del plasminógeno tisular, factores VII[a] y XII, componentes del sistema de complemento, C4 y CH, y anticuerpos contra lipoproteínas oxidadas de baja densidad); por su unión a proteínas de una matriz de fosfolípidos aniónicos (anticardiolipina [ACL] y fosfatidilserina); o por los efectos sobre la activación de la protrombina en un medio fosfolipídico (anticoagulante lúpico [AL]).

La frecuencia de estos anticuerpos en la población obstétrica es del 0.27% para AL y del 2.2% para ACL IgM o IgG. Su presencia se asocia con riesgo del 15% al 20% de complicaciones obstétricas, incluyendo desprendimiento placentario, preeclampsia grave y restricción del crecimiento intrauterino, y PFM después de las 9 semanas. En una revisión sistemática sólo se hallaron 3 estudios que analizaron la relación entre PFM y ACL o AL, y encontraron una asociación significativa con los primeros, pero no con los segundos. Tampoco se identificó una relación con la presencia de anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína-1.

Si bien las mujeres con episodios previos de PFM u otras complicaciones habitualmente reciben anticoagulación con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular o aspirina, no existen pruebas contundentes acerca de los beneficios de la anticoagulación para reducir el riesgo de complicaciones obstétricas, ya que los resultados de estudios que compararon las tasas de nacidos vivos en mujeres con síndrome antifosfolipídico u otra trombofilia, tratadas con anticoagulación o aspirina, arrojaron resultados contradictorios. Los mecanismos sugeridos para los efectos de los AAF incluyen la alteración de la anticoagulación mediada por la trombomodulina endotelial y la proteína C activada, la inducción de la expresión del factor tisular endotelial, la alteración de la actividad fibrinolítica y de la antitrombina y el aumento de la activación y la adhesión plaquetarias. También se postula una acción sobre los efectos anticoagulantes de las proteínas ligadoras de fosfolípidos aniónicos beta-2-glicoproteína-1 y anexina V, y se ha observado que los AAF generan inflamación vascular sistémica y placentaria. Dados los efectos antitrombóticos, antiinflamatorios y anticomplemento de la heparina, su uso parece ideal en el tratamiento, pero no tiene sustento bibliográfico suficiente.

Las trombofilias hereditarias consisten en mutaciones genéticas que predisponen a la hipercoagulabilidad. En teoría, se asocian con mayor frecuencia de mortalidad fetal en el segundo y tercer trimestres, a diferencia del síndrome antifosfolipídico, que se vincula con más pérdidas en el primer trimestre. En estos casos, también se sugiere la anticoagulación como medida para reducir la frecuencia de complicaciones obstétricas, incluso la de PFM, aunque sólo se hallaron 2 estudios aleatorizados y controlados que compararon la anticoagulación y la administración de aspirina en el embarazo de mujeres con trombofilias hereditarias.

La coagulopatía hereditaria más frecuente es la del FVL, que se encuentra en aproximadamente el 5% de la población europea y el 3% de los individuos afroamericanos, en tanto que no se ha descrito en sujetos africanos de raza negra, chinos, japoneses u otros asiáticos. Es producto de una mutación puntual en el sitio de clivaje del complejo activado por la proteína C/proteína S, lo que explica la resistencia a la

proteína C activada. La herencia es autosómica dominante. El mejor método para confirmar su presencia es la reacción en cadena de la polimerasa.

Diversos trabajos, entre ellos un análisis de los resultados del *European Prospective Cohort on Thrombophilia*, han identificado una asociación significativa entre el FVL y el PFM (gestaciones > 22 semanas o fetos > 500 g), pero no con las pérdidas durante el primer trimestre. Un estudio incluso describió un efecto protector de la presencia de trombofilia materna en las gestaciones de menos de 10 semanas. En coincidencia con esto, las fertilizaciones *in vitro* en mujeres portadoras de FVL son más exitosas que en otras mujeres; además, hay una tendencia a mayores tasas de nacidos vivos. Estos hallazgos no son sorprendentes, en virtud de que las etapas tempranas de la gestación se producen en un medio reducido en oxígeno, con circulación placentaria de bajo flujo antes de las 10 semanas; una vez establecida la circulación útero placentaria, la trombosis a este nivel obviamente tiene efectos nocivos significativos en la evolución del embarazo, lo que explica la relación del FVL con las muertes fetales tardías.

Sin embargo, no todos los resultados son coincidentes. Once estudios analizaron la relación entre el FVL y el PFM: 4 hallaron una asociación significativa, pero 7 no, al igual que otro trabajo prospectivo de observación.

Aún menos contundentes son los datos acerca del efecto beneficioso de la anticoagulación para mejorar los resultados gestacionales en mujeres con FVL. Un estudio en mujeres portadoras de trombofilias hereditarias (FVL heterocigotas, mutación del gen de protrombina [G20210A] o deficiencia de proteína S) señaló que el tratamiento con enoxaparina, frente a aspirina en dosis bajas, se asoció con mayores tasas de nacidos vivos. Tampoco hay un respaldo biológico para el uso de heparina en estos casos, ya que las pacientes con FVL y pérdidas reiteradas no muestran un fenotipo placentario específico en los embarazos con complicaciones.

La mutación del gen de la protrombina se encuentra en el 2% al 5% de la población europea de raza blanca y consiste en una mutación del promotor del gen de la protrombina (G20210A) que deriva en mayor expresión de ésta. Si bien un metanálisis de 5 estudios señaló una asociación entre esta mutación y las pérdidas reiteradas de gestaciones < 25 semanas y aisladas > 20 semanas, 2 estudios prospectivos publicados recientemente no corroboraron estos hallazgos.

Muchos trabajos han evaluado el papel de la anticoagulación en las mujeres con trombofilias hereditarias, pero la mayoría no aportaron un análisis individual para cada trombofilia. Dado que el FVL suele ser la trombofilia más frecuente en las poblaciones investigadas (60% al 80%), es difícil extraer conclusiones para aquellas menos prevalentes. Sólo el estudio ya mencionado, que comparó enoxaparina con aspirina, diferenció los subgrupos y demostró la superioridad de la primera también en los casos de mutación del gen de la protrombina.

De las trombofilias hereditarias, la deficiencia de antitrombina es la más trombogénica. Se describieron más de 250 mutaciones en el gen de la antitrombina responsables de fenotipos variables. Su prevalencia varía entre 0.02% y 1.1%, en función del valor umbral relativo a la actividad que se utilice para su definición.

Debido a la poca frecuencia tanto de esta trombofilia como del PFM, hay pocos estudios sobre la relación entre ambas. Uno de ellos señaló una asociación significativa con la muerte fetal después de las 28 semanas, pero menos notable con las producidas en las de 28 semanas o menos o con los abortos. A diferencia del FVL o la mutación del gen de la protrombina, el tratamiento con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular parece reducir sustancialmente el riesgo de muerte fetal antes de las 22 semanas.

Se describieron más de 160 mutaciones relacionadas con la deficiencia de proteína C, lo que resulta en una gran variedad fenotípica. Puede identificarse a partir de pruebas funcionales (coagulación) o por cromatografía. La mayoría de los laboratorios usa valores umbrales para el diagnóstico del 50% al 60% de la actividad, lo que determina una prevalencia del 0.2% al 0.3%. A diferencia de la deficiencia de la proteína S, la de la proteína C no se asocia con aumento de el riesgo de PFM. Algunos estudios pequeños de casos y controles sugirieron una relación con las pérdidas fetales tempranas y otro (n = 40) propuso que, en las mujeres portadoras de esta deficiencia, la anticoagulación con heparina reduciría significativamente estos episodios.

Se han detectado más de 130 mutaciones relacionadas con la deficiencia de proteína S: la deficiencia de tipo I se caracteriza por niveles menores de proteína total y libre y la de tipo II, por niveles reducidos sólo de la proteína libre, resultado de una mayor unión a la fracción 4B del complemento. El 82% de los sujetos portadores de este último parecen tener preferentemente la mutación Ser 460 a Pro (proteína S Heerlen), también asociada con la mutación de FVL o del gen de la proteína C, lo que puede conllevar un efecto trombogénico conjunto.

Para su diagnóstico se determinan los niveles de proteína S libre (< 55% en las mujeres no embarazadas, < 29% en el primer y segundo trimestres de gestación y < 24% en el tercero). La prevalencia de esta trombofilia es baja, del 0.03% al 0.13%, y su potencial trombogénico es moderado.

La deficiencia de proteína S parece relacionarse con las pérdidas fetales tardías y, tal vez, con las pérdidas recurrentes. Al parecer, la administración de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular reduce el riesgo de estas pérdidas (8% frente a 57% sin tratamiento). Este beneficio parece deberse a la disminución de infartos placentarios, hipótesis señalada por un estudio que demostró que la deficiencia de proteína S era la trombofilia genética más frecuente asociada con la patología placentaria.

El promotor del gen del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) exhibe dos polimorfismos: -675 4G/5G y A844G. En las personas homocigotas para 4G/4G, la mutación impide la unión de represores al sitio promotor del gen de PAI-1. La prevalencia del genotipo 4G/4G en la población general es alta, del 23.5% al 32.3%.

Los resultados de los estudios que analizaron la relación entre la mutación 4G/4G y los abortos espontáneos recurrentes son discutibles: algunos señalaron mayor riesgo de pérdidas fetales tardías; sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cuidado, dado que la frecuencia de resultados adversos en el grupo control fue menor que lo esperado en la población general y el 30% de los sujetos homocigotas para 4G/4G presentaban, además, otras trombofilias.

Se identificaron 16 mutaciones en el gen de ZPI: 2 son mutaciones sin sentido, que se encuentran con más frecuencia en pacientes con trombosis venosa que en controles (4.4% y 0.8%, respectivamente). Cuando está presente en mujeres con antecedentes de pérdidas fetales recurrentes con otras mutaciones trombofílicas, puede ser responsable de la resistencia al tratamiento con heparina, que mostró beneficios en embarazadas con trombofilias hereditarias.

Los datos actuales sugieren una asociación entre los AAF y el PFM; no obstante, los resultados de estudios prospectivos amplios no son coincidentes en cuanto a la relación entre el PFM y las trombofilias hereditarias y hay pocos trabajos aleatorizados y controlados acerca de los beneficios de la anticoagulación.

# Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál es el umbral propuesto como recuento mínimo de folículos antrales para considerar como prueba de pesquisa para predecir una mala respuesta al tratamiento de estimulación ovárica?	A) Un folículo único. B) Once folículos. C) Veinte folículos. D) No menos de 50 folículos.
2	¿Cuál de los siguientes fármacos se encuentra contraindicado en el embarazo en las mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal?	A) Sulfasalazina. B) Metotrexato. C) Azatioprina. D) Infliximab.
3	¿Cuáles son características de las condiciones de trabajo del personal de enfermería?	A) La sobrecarga laboral y las jornadas extensas de trabajo. B) La carga psicológica y los riesgos biológicos, físicos y químicos. C) Los salarios generalmente bajos y variables. D) Todos ellos.
4	¿Cuál de estas características distingue la corifolitropina alfa de la FSH recombinante?	A) La corifolitropina alfa no se utiliza en los seres humanos. B) Su toxicidad es elevada e inaceptable. C) La corifolitropina alfa se caracteriza por una vida media 2 veces mayor que la de la FSH. D) La farmacodinamia de ambos medicamentos difiere de manera relevante.
5	¿Cuál de estos genotipos del virus del papiloma humano (HPV) se relaciona en mayor medida con la patogenicidad del cáncer de cuello uterino?	A) El genotipo 11. B) El genotipo 30. C) El genotipo 16. D) El genotipo 2.
6	¿Cuál de las siguientes es la causa más frecuente de hemorragia posparto primaria?	A) La presencia de productos retenidos de la concepción. B) La atonía uterina. C) El síndrome compartimental abdominal. D) La presencia de infecciones uterinas.
7	Señale cuál de los siguientes estudios es útil para la estadificación de una paciente con cáncer de mama durante el embarazo:	A) Centellograma óseo. B) Tomografía axial computarizada. C) Resonancia magnética nuclear. D) Radiografía simple de abdomen.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Once folículos.	Un umbral menor de 11 folículos antrales se asocia con un nivel óptimo de sensibilidad y especificidad como prueba de pesquisa para predecir una mala respuesta al tratamiento.	B
2	Metotrexato.	El metotrexato es un fármaco clase X según la clasificación de la Food and Drug Administration, al igual que el micofenolato.	B
3	Todos ellos.	Las condiciones de trabajo del personal de enfermería se caracterizan por la sobrecarga laboral, las jornadas extensas de labor, los turnos rotativos, los cambios frecuentes dentro de un mismo servicio o institución, la carga psicológica, los riesgos biológicos, físicos y químicos, y los salarios generalmente bajos y variables.	D
4	La corifolitropina alfa se caracteriza por una vida media 2 veces mayor que la de la FSH.	La corifolitropina alfa se caracteriza por una vida media 2 veces mayor que la de la FSH y por un mayor intervalo para alcanzar la concentración máxima. El fármaco se emplea como estimulante sostenido de los folículos con un perfil farmacodinámico similar al de la FSH recombinante, pero con la posibilidad de mantener el crecimiento de múltiples folículos durante 1 semana completa.	C
5	El genotipo 16.	El HPV es un agente causal reconocido del cáncer de cuello uterino, ya que los genotipos 16 y 18 contribuyen a la patogenicidad del 70% de los carcinomas escamosos y del 80% de los adenocarcinomas.	C
6	La atonía uterina.	La atonía uterina es la principal causa de hemorragia posparto primaria. La presencia de productos retenidos de la concepción es la más frecuente de hemorragia posparto secundaria, además de las infecciones uterinas, entre otras. El síndrome compartimental abdominal es una consecuencia de la extravasación masiva de sangre a la cavidad peritoneal o extraperitoneal.	B
7	Resonancia magnética nuclear.	Deben excluirse el centellograma óseo, la radiografía simple de abdomen y la tomografía computarizada, ya que generan niveles de radiación excesivamente altos para el feto, pero puede realizarse radiografía de tórax con protección abdominal, ecografía abdominal y resonancia magnética nuclear para evaluar el compromiso óseo.	C