

Obstetricia y Ginecología

Serie

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Volumen 23, Número 2, Mayo 2012

	Página
Índice, Conexiones Temáticas	3
Dirección, Comité de Expertos, Fuentes científicas	4
Contacto Directo	5

Artículos distinguidos

- A - La Pesquisa Correcta durante el Embarazo es Fundamental para Prevenir la Sífilis Congénita**
Stefania Zauli, SIIC..... 6

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - El Abordaje Moderno del Hirsutismo**
Oláh K
Reviews in Gynaecological Practice
4(4):211-220, Dic 2004 12
- 2 - Terapia Estrogénica y Cognición: una Revisión de la Hipótesis Colinérgica**
Gibbs R
Endocrine Reviews 31(2):224-253, Abr 2010..... 14
- 3 - Gardnerella vaginalis Comprende Tres Genotipos Distintos, de los Cuales sólo Dos Producen Sialidasa**
Santiago G, Deschaght P, Vaneechouttte M y colaboradores
American Journal of Obstetrics and Gynecology
204(5):450.e1-7, May 2011..... 17
- 4 - Factores de Riesgo de Diabetes Mellitus Gestacional: Consecuencias sobre la Aplicación de las Normativas de Detección Sistemática**
Teh W, Teede H, Allan C y colaboradores
ANZJOG 51(1):26-30, Feb 2011 18
- 5 - Levantar Peso en las Mujeres con Riesgo de Linfedema Asociado con el Cáncer de Mama. Estudio Aleatorizado**
Schmitz K, Ahmed R, Chittams J
JAMA 304(24):2699-2705, Dic 2010..... 20
- 6 - Los Resultados Obstétricos luego de la Pesquisa Genética Anterior a la Implantación en Parejas con Abortos Recurrentes No Explicados: Revisión Sistemática de la Mejor Información Disponible**
Musters A, Repping S, Goddijn M y colaboradores
Fertility and Sterility 95(5):2153-2157, Abr 2011 22
- 7- Repercusión del Procedimiento de Obturación Vaginal Libre de Tensión sobre la Función Sexual de las Mujeres con Incontinencia Urinaria de Esfuerzo**
Xu Y, Song Y, Huang H
International Journal of Gynecology & Obstetrics
112(3):187-189, Mar 2011 22

- | | Página |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 8 - Traquelectomía Vaginal Radical: Actualización sobre una Serie de 125 Casos y 106 Embarazos
<i>Plante M, Gregoire J, Roy M y colaboradores</i>
<i>Gynecologic Oncology</i> 121(2):290-297, May 2011 24 | |

Novedades seleccionadas

- 9 - Consideraciones acerca del Mecanismo de Acción de las Píldoras Anticonceptivas de Emergencia**
Mozzanega B, Cosmi E
Gynecological Endocrinology 27(6):439-442, Jun 2011..... 26

- Más Novedades seleccionadas..... 26-33
Autoevaluaciones de Lectura 33
Respuestas Correctas 34

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	2, 11-13
Atención Primaria.....	A, 1, 2, 5, 9-11, 13-15
Bioquímica	1, 3, 13, 14
Cardiología.....	14
Cirugía.....	5, 12
Dermatología.....	A, 1
Diabetología	4, 10, 14
Diagnóstico por Imágenes.....	1, 13
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 1, 6, 13, 14
Educación Médica.....	A, 5
Endocrinología y Metabolismo.....	1, 2, 4, 11, 13, 14
Epidemiología	A, 1, 4, 5, 11, 13, 14
Farmacología	1, 2, 9, 15
Genética Humana	1
Geriatría	2, 13, 14
Infectología.....	A
Kinesiología.....	5
Medicina Deportiva	5
Medicina Familiar	A, 7, 10, 11, 13-15
Medicina Farmacéutica.....	15
Medicina Interna.....	A, 1, 11, 13, 14
Medicina Nuclear	12
Medicina Reproductiva	A, 6, 8, 10, 11
Neurología.....	2
Nutrición	4, 11, 13
Oncología.....	5, 8, 11-13
Pediatría.....	A
Salud Pública	9-11, 13, 14
Urología.....	7

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 Bluvstein, Ronald Bossemeyer, Grato Eleodoro Bur, Dante Calandra, Manuel Calbis Pascual, Luiz Camano, Aroldo Fernando Camarco, José Camavena, Thelma Canto de Cetina, Jesús Cárdenas Sánchez, Angel Carranza, José Carrera Maciá, Florencio Casavilla, Francisco Chagas Oliveira, Sonia Maria Coelho, Rafael Comino, Mario Comparato, Oscar Contreras Ortiz, 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 Szerezewsky, 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

 <p>Sociedad Iberoamericana de Información Científica</p> <p>Rafael Bernal Castro Presidente</p> <p>Rosa María Hermitte Directora PEMC-SIIC</p> <p>Consultor Honorario Carlos Bertolasi †</p>	 <p>Información adicional en www.siic.salud.com</p>  <p>Artículo completo en www.siic.info</p>	<p>Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)</p> <p>Consejo de Dirección: Edificio Calmer Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901, comunicaciones@siic.salud.com www.siic.info</p>	<p>Los artículos de Trabajos Distinguidos (TD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC <i>Data Bases</i> 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.</p> <p>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 2012. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Contacto Directo con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional

C.P..... Localidad..... País..... Teléfono

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
Firma

.....
Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	La Pesquisa Correcta durante el Embarazo...	● Dra. S. Bellavista. Dermatological Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, 40138, Bologna, Italia
1	El Abordaje Moderno del Hirsutismo	● Dr. K. S. Oláh. Department of Obstetrics & Gynaecology, Warwick Hospital, CV34 6BW, Warwick, Reino Unido
2	Terapia Estrogénica y Cognición...	● Dr. R. B. Gibbs. University of Pittsburgh School of Pharmacy, PA 15261, Pittsburgh, EE.UU.
3	<i>Gardnerella vaginalis</i> Comprende...	● Dr. G. L. Santiago. Department of Clinical Chemistry, Microbiology, and Immunology, Laboratory for Bacteriology Research, Faculty of Medicine and Health Sciences, Genth University, Ghent, Bélgica
4	Factores de Riesgo de Diabetes...	● Dr. C. Allan. Monash Medical Centre, Vic 3168, Clayton, Victoria, Australia
5	Levantar Peso en las Mujeres...	● Dr. K. H. Schmitz. University of Pennsylvania School of Medicine, PA 19104-6021, Filadelfia, EE.UU.
6	Los Resultados Obstétricos...	● Dr. A. M. Musters. Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Amsterdam, 1100 DE, Amsterdam, Países Bajos
7	Repercusión del Procedimiento...	● Dr. Y. Song. Department of Obstetrics and Gynecology, Fuzhou General Hospital, Fujian 350025, Fuzhou, China
8	Traquelectomía Vaginal Radical...	● Dr. M. Plante. Gynecologic Oncology Service, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Laval University, Québec, Canadá
9	Consideraciones acerca del Mecanismo...	● Dr. B. Mozzanega. Department of Gynecological and Human Reproductive Sciences, University of Padua, 35100, Padua, Italia
10	Efectos del Asesoramiento...	● Dr. A. Anwar. Hull Royal Infirmary, Department of Obstetrics, HU3 2JZ, Hull, Reino Unido
11	Describen la Asociación entre la Obesidad...	● Dr. D. S. Heller. Department of Pathology, UH/E158, UMDNJ-New Jersey Medical School, NJ 07103, Newark, Nueva Jersey, EE.UU.
12	Estudian la Evolución...	● Dr. B. H. Chua. Peter Mac Callum Cancer Centre, Department of Radiation Oncology, VIC 8006, Victoria, Australia
13	Analizan la Relación entre los Andrógenos...	● Dr. I. I. Arikán. Zonguldak Karaelmas University, 67600, Kozlu, Turquía
14	Estudian el Efecto del Acido Úrico...	● Dr. H. Tae Park. Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 136-705, Seúl, Corea del Sur
15	Analizan si la Profilaxis con Progesterona...	● Dr. A. Coomarasamy. University of Birmingham, School of Clinical and Experimental Medicine, College of Medical and Dental Sciences, Birmingham, Reino Unido

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 - La Pesquisa Correcta durante el Embarazo es Fundamental para Prevenir la Sífilis Congénita

Stefania Zauli

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: MD, Dermatological Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italia

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat053/10720000a.htm

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Syphilis is a venereal disease caused by T. pallidum; its incidence has been increasing during the last two decades. An affected pregnant woman, not correctly treated, may transmit the disease to the foetus through trans-placental transmission. At least two-thirds of newborns of women with syphilis during pregnancy are affected by one of these problems: foetal hydrops, intrauterine death, prematurity, low birth weight, congenital syphilis. Newborns can be asymptomatic at birth and develop clinical manifestations after some weeks. Congenital syphilis is defined as early, if present at birth or in the first 2 years of life; or as late, if it appears after 2 years of age. The most frequent clinical signs are reticulo-endothelial anomalies, skin involvement, skeletal involvement, neurosyphilis, teeth and eyes anomalies. Diagnosis of congenital syphilis is not easy and is based on clinical examination, echography, blood examination, serology of the child compared to maternal serology, bones X-ray, and liquor examination. Treatment consists in administration of penicillin. Congenital syphilis may be prevented. A correct screening during pregnancy and an adequate prenatal care are the only ways to reduce incidence of congenital syphilis.

Resumen

La sífilis es una enfermedad venérea causada por *T. pallidum*; su incidencia se incrementó durante las últimas dos décadas. Cuando una embarazada infectada no es tratada correctamente, puede transmitir la enfermedad al feto por vía transplacentaria. Al menos 2 de cada 3 de los neonatos de madres con sífilis durante el embarazo presentan una de estas alteraciones: hidropesía fetal, muerte intrauterina, parto prematuro, bajo peso al nacer o sífilis congénita. Los neonatos pueden encontrarse asintomáticos al momento del nacimiento y presentar las manifestaciones clínicas después de algunas semanas. La sífilis congénita se define como temprana si los síntomas aparecen entre el nacimiento y los primeros 2 años de vida, o tardía si las manifestaciones surgen a partir de los 2 años. Los signos clínicos más frecuentes son las alteraciones del sistema reticuloendotelial, el compromiso cutáneo, el compromiso esquelético y las anomalías dentarias y oculares. El diagnóstico de sífilis congénita no es sencillo y se fundamenta en la evaluación clínica, la ecografía, las pruebas de laboratorio, la comparación entre las serologías de la madre y del niño, la radiología ósea y la evaluación del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento consiste en la administración de penicilina. La sífilis congénita puede prevenirse. Una pesquisa correcta durante el embarazo y un adecuado control prenatal representan las únicas medidas para reducir la incidencia de la sífilis congénita.

Introducción

La sífilis es una enfermedad venérea causada por *Treponema pallidum*; su incidencia siempre ha sido elevada en las regiones en vía de desarrollo y, durante las últimas dos décadas, aumentó en los países occidentales. Las mujeres pueden transmitir la sífilis a sus hijos durante el embarazo.

La sífilis se define como congénita cuando se transmite de modo transplacentario (entre la novena semana de gestación

y el fin del embarazo) o adquirida si se transmite durante el parto cuando la madre presenta lesiones genitales.

La transmisión es posible durante todo el embarazo, pero las manifestaciones clínicas varían para cada trimestre: durante el primero y el segundo trimestres existe una elevada tasa de mortalidad prenatal y perinatal y de morbilidad neonatal, mientras que durante el tercer trimestre la mayor parte de los niños son asintomáticos.

La sífilis puede transmitirse al feto en cada estadio de la infección no tratada de la madre. El riesgo de transmisión fetal es de 70% a 100% en el caso de la sífilis primaria y

Participaron en la investigación: A. D'Antuono, S. Bellavista, I. Neri, Dermatological Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italia

secundaria, de 40% en la sífilis temprana latente (1 año o menos desde la infección) y de 10% en la sífilis latente tardía (transcurrido más de 1 año desde la infección).

En consecuencia, puede confirmarse la validez de la "ley de Kassovitz": cuanto mayor es el intervalo entre la infección materna y el embarazo, menor es el riesgo para el feto y el neonato.

Si la sífilis durante el embarazo no se diagnostica, no es tratada o la terapia resulta inapropiada, puede desencadenarse el aborto, la hidropesía fetal no inmune, la muerte perinatal, el nacimiento prematuro, el bajo peso al nacer y la sífilis congénita.

Epidemiología

La sífilis es una enfermedad de difusión mundial, con mayor prevalencia en los países no industrializados. La Organización Mundial de la Salud estima que un millón de embarazos anuales son afectados por la sífilis; de estos casos, 460 000 se presentan como abortos o muertes perinatales, 270 000 como nacimientos prematuros o con bajo peso al nacer y otros 270 000 como sífilis congénita.¹ La incidencia de sífilis congénita se correlaciona con la prevalencia de sífilis en la población y con la eficacia de los cuidados prenatales.

La prevalencia de sífilis y sífilis congénita en las embarazadas es variable y los datos epidemiológicos no son fáciles de interpretar. No existe una modalidad codificada para reunir los datos. De hecho, en algunos estudios se considera la incidencia de sífilis en las embarazadas, en otros se registra la incidencia de casos en los niños afectados. En África, la sífilis es frecuente entre las mujeres en edad reproductiva y su prevalencia total en las embarazadas se estima en alrededor del 10%;² en el África subsahariana interviene en el 21% de las muertes perinatales; provoca el 5% de los abortos en Etiopía, explica el 24% de los mortinatos en Zambia³ y el 21% de los fallecimientos perinatales en Zimbabwe.⁴ En Nigeria, la prevalencia entre las embarazadas es de 0.6% a 2.3%;⁵ en Gaborone, la capital de Botswana, se observó sífilis activa en el 5% de las consultas entre 2000 y 2001.⁶

En Asia, la prevalencia de sífilis en las embarazadas es de 5%.² En un estudio de pesquisa prenatal en Mongolia, sólo el 77.7% de 3 519 embarazadas habían sido evaluadas para la detección de sífilis, con una proporción de serología positiva del 2%.⁷ En China, la incidencia de sífilis congénita aumentó de 0.01 por cada 100 000 nacidos vivos en 1991 a 19.68 por cada 100 000 nacidos vivos en 2005.⁸

En América Central y Sudamérica, la prevalencia de sífilis en las embarazadas aumentó de 1.7% en 1990 a 3.1% en 2002;² en 2004, variaba desde 1% en Perú hasta 6.21% en Paraguay.⁹ En las aldeas rurales de Haití, la tasa estimada de sífilis congénita es de 767 cada 100 000 nacidos vivos.¹⁰

En Estados Unidos, la seropositividad para sífilis durante el embarazo alcanza una prevalencia de 4.5% en algunas áreas. En Alberta, Canadá, se notificaron 9 casos de sífilis congénita entre 2005 y 2006; en 4 de esos casos no hubo control prenatal, en 1 caso la madre se negó a dar consentimiento para el tratamiento y en los 4 episodios restantes la serología inicial del embarazo había sido negativa. Este estudio destaca la necesidad de repetir la pesquisa al final del embarazo (28 a 32 semanas), en especial en las mujeres más expuestas.¹¹

En Europa, la sífilis resurgió en las últimas dos décadas como consecuencia de la reaparición de las formas adquiridas en las mujeres; la proporción de casos de sífilis congénita en Europa no es precisa debido a la ausencia de un sistema específico de vigilancia.



Figura 1. Exantema maculopapular que compromete toda la superficie corporal en un neonato con sífilis congénita (Zumbusch LV. Atlante della sifilide. Casa Editrice Vallardi, Milán, 1926).



Figura 2. Pénfigo sifilítico, un exantema vesículo-buloso con compromiso de palmas y plantas en un neonato con sífilis congénita.



Figura 3. Alteraciones en el desarrollo del maxilar inferior, con deformidad bucal y nariz en silla de montar en un niño con sífilis congénita (Zumbusch LV. Atlante della sifilide. Casa Editrice Vallardi, Milán, 1926).

En Europa del Norte, la prevalencia durante el embarazo es de 0.02%. En el Reino Unido, después de algunas décadas de ausencia de sífilis congénita, se describió un incremento en el número de casos a partir de 1996 (2 enfermos en ese año y otros 14 en 2005).² En Stoccarda (Alemania), se notificaron 14 casos de sífilis congénita entre 1997 y 2001; en 6 casos no se había efectuado un control prenatal adecuado, mientras que

en los 8 restantes la serología no había sido considerada de manera correcta.¹²

En la ex Unión Soviética, la incidencia de sífilis en la población general se elevó de 5/100 000 en 1990 a 170/100 000 en 1996 como consecuencia de la desintegración del sistema estatal de salud.¹³ Como corolario de esta situación, el número de casos de sífilis congénita también se incrementó en Rusia, de 29 pacientes en 1991 a 743 en 1999.^{14,15}

En Francia se identificaron 6 casos de sífilis congénita durante 2006, 4 de los cuales eran niños nacidos en el país y los otros 2 en el norte de África: 2 neonatos eran prematuros y 1 presentaba hepatomegalia fetal. Las madres de los 4 niños nacidos en Francia tenían serología positiva para sífilis durante el tercer trimestre, pero ninguna de ellas recibió un tratamiento adecuado.¹⁶

En Italia, la sífilis congénita se asocia con los flujos migratorios, en especial desde Europa oriental (Rumania, Moldavia). Un estudio prospectivo de vigilancia llevado a cabo en Bolonia entre 2000 y 2007 identificó 119 mujeres seropositivas al momento del parto (0.49% de las 24 053 evaluadas), con una elevada prevalencia de pacientes de Europa oriental, América Central y Sudamérica; 6 niños, 3 de los cuales eran prematuros, tuvieron serología positiva y se consideraron infectados.^{17,18} Se describieron unos pocos casos en Italia, como el de 2 niños afectados en el norte del país durante 2007; también en estos casos las madres procedían de Europa oriental.¹⁹

Manifestaciones clínicas

Al menos los dos tercios de los neonatos de embarazadas con sífilis presentan una de estas alteraciones: hidropesía fetal, muerte intrauterina, parto prematuro, bajo peso al nacer o sífilis congénita. Con frecuencia los neonatos son asintomáticos al momento del nacimiento y las manifestaciones clínicas se describen después de algunas semanas; de manera habitual, los síntomas aparecen a los 3 meses de edad en quienes no recibieron tratamiento.

La sífilis congénita se define como temprana si se presenta al nacimiento o hacia los primeros 2 años de vida, o como tardía si surge después de esa edad. Las manifestaciones clínicas de la sífilis temprana se atribuyen a vasculitis inducida por *T. pallidum*; los signos de la sífilis tardía obedecen a la formación de gomas en diferentes tejidos.^{1,20}

Los hallazgos más comunes de la sífilis temprana son las anomalías reticuloendoteliales, como la hepatoesplenomegalia, que a menudo provoca ictericia, la anemia hemolítica, la trombocitopenia y las linfadenopatías generalizadas. En el 4% al 22% de los neonatos afectados se presenta un "resoplido" o rinitis persistente, con secreciones muy infectantes. En ocasiones, el compromiso renal puede desencadenar un síndrome nefrótico. Pueden tener lugar manifestaciones cutáneas (Figura 1): un exantema vesículo-buloso, denominado pénfigo sífilítico, puede presentarse desde el nacimiento o bien surgir durante las primeras semanas de vida; este proceso se resuelve en 1 a 3 semanas (Figura 2). En las áreas mucosas pueden aparecer condilomas y úlceras con exudados grisáceos, denominados parches mucosos.

El compromiso esquelético en general surge durante los primeros 8 meses de vida y puede comprometer los huesos largos, como la tibia, los huesos tubulares de manos y pies, el cráneo y las clavículas. Se observan alteraciones óseas y cartilaginosas. El compromiso óseo es asintomático pero resulta visible en el 75% al 100% de los casos; en cambio,

Tabla 1. Niños en el primer mes de vida (CDC 2006).

<p>Niños con sífilis congénita confirmada o sumamente probable y:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) síntomas clínicos compatibles con sífilis congénita; 2) prueba cuantitativa no treponémica con títulos al menos 4 veces mayores que los maternos*; 3) microscopía de campo oscuro o inmunofluorescencia positiva para <i>T. pallidum</i>. <p>Evaluar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - líquido cefalorraquídeo: VDRL y examen citológico y bioquímico** - hemograma y plaquetas - índices de función hepática, radiología de tórax y huesos largos, evaluación por oftalmología, pruebas audiométricas <p>Tratamiento:</p> <p>Penicilina G cristalina: 100 000 a 150 000 U/kg/día, administrada a 50 000 U/kg/dosis cada 12 h desde el día 1 (nacimiento) al día 7, luego cada 8 h entre los días 8 y 10, o penicilina G procaína: 50 000 U/kg/dosis intramuscular 1 vez al día por 10 días</p>

*La ausencia de este parámetro no descarta sífilis congénita.

**De difícil interpretación.

Tabla 2. Niños en el primer mes de vida (CDC 2006).

<p>Niños sin signos clínicos de sífilis congénita con pruebas de serología no treponémicas cuantitativas con títulos menores o iguales a 4 veces los niveles maternos y:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) madre no tratada, inadecuadamente tratada o sin confirmación de tratamiento; 2) madre tratada con eritromicina u otro esquema sin penicilinas; 3) madre tratada más de 4 semanas antes del nacimiento. <p>Evaluar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - líquido cefalorraquídeo: VDRL y examen citológico y bioquímico** - hemograma y plaquetas - radiología de huesos largos <p>(No se requiere evaluación completa si la terapia se administra en forma intravenosa durante 10 días en casos seleccionados)</p> <p>Tratamiento:</p> <p>Penicilina G cristalina: 100 000 a 150 000 U/kg/día, administrada a 50 000 U/kg/dosis cada 12 h desde el día 1 (nacimiento) al día 7, luego cada 8 h entre los días 8 y 10, o penicilina G procaína: 50 000 U/kg/dosis por vía intramuscular, 1 vez al día por 10 días, o penicilina G benzatínica: 50 000 U/kg/dosis por vía intramuscular en una dosis única*</p>

*Niños con pruebas treponémicas no reactivas.

**De difícil interpretación.

la osteocondritis o pseudoparálisis de Parrot es una parálisis flácida y dolorosa de una extremidad superior o de la rodilla. La neurosífilis es a menudo asintomática; en ocasiones se manifiesta como leptomeningitis aguda o como neurosífilis crónica con hidrocefalia, parálisis de los pares craneales y retraso mental.

La sífilis congénita tardía aparece después de los 2 años de vida en los niños no tratados. Puede afectar diferentes órganos, como el sistema nervioso, los huesos y la dentición, con mala respuesta al tratamiento. El compromiso del sistema nervioso puede ser asintomático, presentarse como paresia juvenil o, rara vez, como tabes dorsal. La afección del octavo par craneal puede provocar sordera súbita a los 8 a 10 años. El compromiso óseo puede presentarse como fracturas patológicas y con deformidades típicas, como la nariz en silla de montar, la erosión palatina, la frente olímpica y la tibia en sable (Figura 3). Las alteraciones en el desarrollo dental se asocian con los dientes de Hutchinson, conocidos como incisivos puntiagudos. La tríada de Hutchinson incluye, además de esta alteración de la dentición, sordera y queratitis intersticial.

Diagnóstico

El diagnóstico de sífilis congénita es difícil en el momento del nacimiento, debido a que más de la mitad de los niños afectados se encuentran asintomáticos, mientras que los signos clínicos de los niños sintomáticos pueden ser sutiles e

inespecíficos. En todos los neonatos de madres seropositivas deberían efectuarse siempre pruebas específicas de serología, las cuales deben interpretarse en comparación con los resultados maternos. Sin embargo, un neonato de madre seropositiva se considera con alto riesgo de sífilis congénita en caso de presentar síntomas, si los títulos de anticuerpos no treponémicos son 4 veces más elevados que los maternos, si la madre no fue correctamente tratada (uso de antibióticos no penicilínicos, tratamiento durante las 4 semanas previas al parto) o si los títulos maternos de las pruebas no treponémicas no disminuyeron después de la terapia.

Es posible identificar *T. pallidum* en las lesiones genitales maternas. Cuando están presentes, debe verificarse su existencia en el líquido amniótico para confirmar la infección fetal. Los métodos para la identificación directa incluyen la microscopia de campo oscuro, la inmunohistoquímica con tinción argéntica o con fluorescencia con anticuerpos monoclonales y, recientemente, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sucedida de la secuenciación del ADN para lograr la caracterización molecular de los treponemas. La prueba de PCR puede efectuarse a partir de los hisopados de las lesiones primarias y secundarias, en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, muestras de aspirado y biopsia y tejidos incluidos en parafina. La PCR es sumamente específica, pero resulta poco sensible, en especial en muestras de sangre; se requiere mayor investigación acerca de la sensibilidad de este método en los distintos estadios de la sífilis antes de su utilización en la práctica clínica.²¹

Por estos motivos, el diagnóstico se realiza con frecuencia mediante pruebas serológicas (VDRL, RPR, TPHA, FTA-abs). Las nuevas herramientas diagnósticas como el enzoinmunoensayo (IgM ELISA para *T. pallidum*) y la inmunotransferencia (IgM Western blot para *T. pallidum*) se asocian con mayor sensibilidad y especificidad.

La IgM es positiva en el 80% de los niños sintomáticos, mientras que la sensibilidad es menor en los asintomáticos; no se descarta sífilis congénita con una prueba negativa para la detección de IgM.²²

La interpretación de las pruebas serológicas en los primeros 12 a 18 meses de vida no es simple, debido a que el 12% de los niños tienen serología negativa al momento del nacimiento, en especial aquellos que fueron infectados en la etapa final del embarazo o durante el parto. Por otra parte, la serología positiva puede representar sólo la transferencia pasiva transplacentaria de anticuerpos IgG maternos (en estos casos, las pruebas serológicas se negativizan habitualmente dentro del primer año de vida). En consecuencia, se recomienda un seguimiento estricto durante al menos los primeros 18 meses de vida, mediante la comparación de las serologías del niño y de la madre.

Los pacientes deberían controlarse cada 2 a 3 meses, hasta que las pruebas no treponémicas se negativicen o desciendan a la cuarta parte de su valor inicial y las pruebas treponémicas se vuelvan negativas. Habitualmente, los anticuerpos no treponémicos desaparecen hacia los 6 meses de edad, mientras que los anticuerpos treponémicos pueden persistir hasta los 15 meses de vida. La persistencia de anticuerpos después de los 18 meses de edad indica la presencia de sífilis congénita.

La ecografía es útil para el diagnóstico prenatal debido a que permite reconocer esplenomegalia, hepatomegalia, hidropesía fetal, signos de obstrucción intestinal o un feto muerto. La ecografía Doppler de las arterias uterina y umbilical en las

Tabla 3. Niños en el primer mes de vida (CDC 2006).

Niños sin signos clínicos de sífilis congénita y con pruebas no treponémicas cuantitativas en títulos menores o iguales a 4 veces los niveles maternos, y:

- 1) madre tratada durante el embarazo (tratamiento adecuado para el estadio de la infección y efectuado más de 4 semanas antes del nacimiento);
- 2) madre sin signos de reinfección o reactivación.

Evaluar:

No se requiere mayor investigación

Tratamiento:

Penicilina G benzatínica: 50 000 U/kg por vía intramuscular en una monodosis, o seguimiento estricto

Tabla 4. Niños en el primer mes de vida (CDC 2006).

Niños sin signos clínicos de sífilis congénita y con títulos de pruebas serológicas no treponémicas iguales o menores a 4 veces los niveles maternos, y:

- 1) madre tratada adecuadamente antes del embarazo;
- 2) madre con niveles estables y bajos de pruebas no treponémicas antes del embarazo y el nacimiento y durante estos.

Evaluar:

No se requiere mayor investigación

Tratamiento:

No se indica, o penicilina G benzatínica: 50 000 U/kg por vía intramuscular si no existe certeza de seguimiento

Tabla 5. Evaluación y tratamiento de la sífilis congénita después del primer mes de vida (CDC 2006).

En caso de serología positiva después del periodo neonatal (1 mes): evaluar la serología materna, la presencia de sífilis congénita o adquirida, realizar pruebas para VIH

Evaluar:

- líquido cefalorraquídeo: VDRL, examen citológico y bioquímico**
- hemograma y plaquetas
- radiología de huesos largos
- toda otra pruebas ante indicación clínica (índices de función hepática, radiología de huesos largos y tórax, ecografía abdominal, evaluación por oftalmología, pruebas audiométricas)

Tratamiento:

Penicilina G cristalina: 200 000 a 300 000 U/kg/día, administradas a 50 000 U/kg/dosis cada 4 a 6 h durante 10 días, o penicilina G benzatínica: 50 000 U/kg/día por vía intramuscular una vez por semana por 3 semanas (sin signos clínicos y con líquido cefalorraquídeo negativo)

**De difícil interpretación.

madres con sífilis demuestra una mayor resistencia a nivel de la perfusión placentaria, atribuida a vasculitis sífilítica.

La pesquisa de la sífilis congénita, además de las pruebas serológicas, se fundamenta en pruebas de baja complejidad (examen clínico, hemograma con plaquetas, parámetros de función hepática, análisis de orina) y, cuando son necesarias, pruebas de mayor complejidad (radiología de tórax y huesos largos, análisis del LCR, ecografía cerebral, evaluación por un oftalmólogo, pruebas de audiometría, evaluación psicométrica). El diagnóstico de neurosífilis puede resultar difícil dada la baja sensibilidad de la VDRL en el LCR de los niños y la ausencia de anomalías específicas en el recuento celular y la proteinorraquia. La evaluación del LCR (VDRL, recuento celular, proteínas) se recomienda en presencia de signos clínicos de sífilis congénita, si la madre no fue tratada correctamente al menos 4 semanas antes del parto, si los títulos de anticuerpos no treponémicos del paciente cuadruplican los maternos o bien si una prueba de identificación directa es positiva.

Tratamiento

El tratamiento apropiado en la embarazada es la penicilina G benzatínica intramuscular. El clínico debe considerar el estadio de la infección y la serología para VIH de la madre para elegir

el régimen adecuado de penicilina. Así, la OMS recomienda el tratamiento de las mujeres con sífilis temprana (primaria, secundaria o con infección de menos de 2 años de evolución) con una monodosis de 2 400 000 unidades y propone la terapia de las mujeres con sífilis tardía o con coinfección por VIH con 3 dosis en intervalos semanales (7 200 000 unidades).

A menudo es difícil determinar el estadio de la sífilis; asimismo, la duración del tratamiento en las áreas con elevada seroprevalencia de sífilis y VIH es discutible, debido a que la tasa de fracaso terapéutico es más elevada en las embarazadas infectadas por VIH.³

Las pacientes alérgicas a la penicilina deberían ser desensibilizadas antes del tratamiento;²³ de hecho, la azitromicina y la eritromicina no previenen la sífilis congénita²⁴ y las tetraciclinas no pueden utilizarse durante el embarazo. Pese a un tratamiento apropiado, cerca del 14% de los embarazos pueden complicarse con muerte fetal o el nacimiento de un neonato infectado, lo cual ocurre habitualmente en mujeres tratadas por sífilis secundaria en la última etapa de la gestación.

El tratamiento puede también complicarse con la reacción de Jarisch-Herxheimer, una respuesta alérgica compleja a la liberación de antígenos de los microorganismos muertos, que puede provocar sufrimiento fetal y contracciones uterinas. Por este motivo, algunos autores recomiendan la internación de la madre durante las primeras 24 h del tratamiento.

Después de la terapia, se propone el seguimiento mensual con serología para evaluar la eficacia.²³ En referencia con el tratamiento del neonato, en las normativas se sugiere que la decisión de la terapia debe fundamentarse en la identificación de la sífilis en la madre y la confirmación del tratamiento adecuado, la identificación de signos clínicos, bioquímicos o radiográficos de sífilis en el niño y la comparación de sus títulos de anticuerpos no treponémicos con los valores maternos al momento del nacimiento.²³

Las recomendaciones para el tratamiento y el seguimiento elaboradas por los CDC se resumen en las Tablas 1 a 5.

Prevención

La sífilis congénita es una enfermedad prevenible que constituye aún un importante problema de salud pública no exclusivo de los países en vías de desarrollo, a pesar del tratamiento eficaz y de la difusión de la pesquisa.

En una investigación efectuada en Estados Unidos entre

1999 y 2000, se indicó que el 14% de los obstetras y ginecólogos no efectuaron la pesquisa de sífilis en las embarazadas y efectuaron el cribado sólo una vez durante el embarazo en las pacientes de alto riesgo (abuso de sustancias, acceso limitado a los servicios de salud, pobreza, procedencia de una nación en vías de desarrollo, infección por VIH, múltiples parejas sexuales ocasionales).

En 2009, la *US Prevention Services Task Force* reafirmó sus recomendaciones de 2004 acerca de la pesquisa de sífilis en todas las embarazadas.²⁵ De hecho, la incidencia de sífilis congénita disminuyó a partir de la implementación del programa de cribado. Por supuesto, la eficacia de la pesquisa depende del inicio temprano de los controles prenatales y el tratamiento apropiado con seguimiento de los resultados reconocidos como positivos.

Las estrategias anexas incluyen la identificación y el tratamiento de las parejas infectadas, la modificación de las conductas de alto riesgo y la promoción del acceso a los controles de salud. Por ejemplo, en Haití, en 2007 se aplicó una prueba rápida de pesquisa de sífilis que permitió evitar 2 000 casos de aborto y sífilis congénita; se demostró su buena rentabilidad y pudo ser instrumentada en otro país no industrializado.²⁶ En Bolivia, otra nación con inadecuados niveles de control prenatal, la técnica de "notificación de la pareja" permite reducir la incidencia de sífilis congénita.²⁷ En Italia, como en la mayor parte de los países de Europa, desde 1998 se recomienda la pesquisa de sífilis durante el primer trimestre del embarazo; en los países desarrollados sería útil repetir la determinación en el tercer trimestre y en el parto, debido al incremento de la incidencia de la enfermedad en la población general.

El control prenatal inadecuado, la falta de controles durante el embarazo y la procedencia de países con elevada prevalencia de sífilis constituyen los factores de riesgo más importantes. La sífilis congénita puede prevenirse; la pesquisa correcta constituye el único recurso para reducir la incidencia de esta afección.

En conclusión, recomendamos la pesquisa de todas las mujeres con una prueba no treponémica (RPR o VDRL) durante el primer trimestre, a principios del tercer trimestre y, para optimizar la prevención, también en el parto, dado que la infección primaria puede producirse después de la última determinación, en especial si las parejas no han sido tratadas.

Las autoras no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child* 93:105-9, 2008.
2. Walker GJ, Walker DG. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. *Sem Fet Neonat Med* 12(3):198-206, 2007.
3. Salooje H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Stehen R, Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bulletin of World Health Organization* 82(6):424-31, 2004.
4. Aiken CG. The causes of perinatal mortality in Bulawayo, Zimbabwe. *Centr Afr J Med* 38(7):263-81, 1992.
5. Taiwo SS, Adesiji YO, Adekanle DA. Screening for syphilis during pregnancy in Nigeria: a practice that must continue. *Sex Transm Inf* 83(5):357-8, 2007.
6. Romoren M, Rahman M. Syphilis screening in the antenatal care: a cross-sectional study from Botswana. *BMC Int Health Hum Rights* 6:8, 2006.
7. Munkhuu B, Liabsuetrakul T, Chongsuvivatwong V et al. Coverage of antenatal syphilis screening and predictors for not being screened in Ulaanbaatar, Mongolia. *Sex Transm Dis* 33(5):284-8, 2006.
8. Chen ZQ, Zhang GC, Gong XD et al. Syphilis in China: result of a national surveillance programme. *Lancet* 369(9556):132-8, 2007.
9. Vasquez-Manzanilla O, Dickson-Gonzalez SM, Salas JG, Teguedor LE, Rodríguez-Morales AJ. Influence of mother VDRL titers on the outcome of newborns with congenital syphilis. *Tropical Biomedicine* 25(1):58-63, 2008.
10. Lomotey CJ, Lewis J, Gebrian B, Bourdeau R, Dieckhaus K, Salazar JC. Maternal and congenital syphilis in rural Haiti. *Rev Panam Salud Publica* 26(3):197-202, 2009.
11. Singh A, Lee B, Robinson JL et al. Resurgence of early congenital syphilis in Alberta. *CMAJ* 177(1):33-36, 2007.
12. Enders MZ, Knaub I, Gohl M et al. Congenital syphilis despite prenatal screening? An evaluation of 14 cases. *Z Geburtshilfe Neonatol* 210(4):141-6, 2006.
13. Simms I, Broutet N. Congenital syphilis re-emerging. *J Dtsch Dermatol Ges* 6(4):269-72, 2008.
14. Southworth KL, Tikhonova L, Salakhov E et al. Barriers to prenatal care and poor pregnancy outcomes among women with syphilis in the Russian Federation. *Int J STD AIDS* 18(6):392-5, 2007.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos
de Obstetricia y Ginecología



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

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 - El Abordaje Moderno del Hirsutismo

Oláh K

Warwick Hospital, Warwick, Reino Unido

[The Modern Management of Hirsutism]

Reviews in Gynaecological Practice 4(4):211-220, Dic 2004

El hirsutismo de asocia con efectos muy desfavorables sobre la calidad de vida de las enfermas. En la mayoría de los casos es idiopático. El tratamiento debe estar dirigido a corregir el trastorno subyacente o a suprimir la producción excesiva de andrógenos.

Una de las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo es el hirsutismo. En el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), las enfermas presentan hirsutismo, trastornos menstruales e infertilidad. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el hirsutismo es idiopático.

Ciclo de crecimiento del cabello

El crecimiento del cabello se caracteriza por 3 fases: una fase de crecimiento o anágena, una fase corta de transición catágena y una fase final de reposo o telógena. La duración de la fase anágena varía de una región a otra del cuerpo y está determinada por factores hormonales y ambientales. Por ejemplo, los estrógenos acortan la fase de reposo, mientras las hormonas tiroideas la prolongan. En condiciones fisiológicas, el 85% del cabello del cuero cabelludo se encuentra en la fase anágena.

Los andrógenos alargan la fase de crecimiento e inducen cambios en los folículos pilosos. En las mujeres, el hiperandrogenismo se asocia con el crecimiento excesivo del cabello, con un patrón de distribución masculina.

Secreción de andrógenos

El hirsutismo puede ser secundario a una mayor concentración de andrógenos en la sangre, al aumento de la sensibilidad de los folículos pilosos a niveles normales de andrógenos o a la combinación de ambos factores. En las mujeres, los ovarios y las glándulas suprarrenales producen andrógenos; además, hay conversión periférica de la androstenediona a dehidroepiandrosterona (DHEA). Los andrógenos biológicamente más importantes son la testosterona y su metabolito, dihidrotestosterona (DHT), que se genera en la piel por acción de la 5-alfa reductasa. La hormona luteinizante (LH) regula la producción ovárica de testosterona, pero esta última no controla la secreción de LH. La ACTH estimula la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales pero dichas hormonas no regulan la secreción de ACTH. La testosterona se une en un porcentaje

elevado a las globulinas de unión a las hormonas sexuales, producidas en el hígado.

Producción ovárica de andrógenos

El SOP se caracteriza por la anovulación crónica asociada con el hiperandrogenismo. Sin embargo, no sólo se observa en las pacientes con obesidad o hirsutismo. Aunque los ovarios agrandados y con múltiples quistes representan un hallazgo patognomónico, pueden estar ausentes. En estos casos, el diagnóstico diferencial entre el SOP y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) de inicio tardío puede ser difícil.

Actualmente se acepta que el SOP es un trastorno del metabolismo de la glucosa; las pacientes presentan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria que estimula el estroma del ovario. El resultado final es la mayor producción de andrógenos y la anovulación crónica. Las anomalías se pueden poner de manifiesto con la prueba prolongada de tolerancia a la glucosa.

Las pacientes con SOP presentan niveles séricos elevados de LH con una concentración normal o baja de hormona estimulante de los folículos (FSH). Además, la testosterona, la androstenediona y la DHEA pueden estar aumentadas. Sin embargo, habitualmente, la testosterona se encuentra en concentraciones inferiores a los 200 ng/dl. El síndrome HAIR-IN es un subtipo de SOP caracterizado por hirsutismo, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans. La determinación de 17-hidroxiprogesterona es útil para excluir la deficiencia de 21-hidroxilasa.

La hipertecosis es la hiperplasia del estroma de los ovarios con producción excesiva de testosterona por las células de la teca. A diferencia del SOP clásico, los signos de virilización son más frecuentes en estas enfermas; asimismo, la concentración de testosterona suele superar los 150 a 200 ng/dl.

Ciertos tumores ováricos se asocian directa o indirectamente con una mayor producción de andrógenos. Los tumores ováricos que liberan andrógenos suelen acompañarse de niveles de testosterona de más de 200 ng/dl; sin embargo, estos hallazgos no son específicos y existen múltiples excepciones. La ecografía transvaginal para el estudio de los ovarios y la tomografía computarizada o la resonancia magnética (RM) para el estudio de las glándulas suprarrenales son herramientas diagnósticas de mucha ayuda.

Producción suprarrenal de andrógenos

La enfermedad de Cushing (aumento de los niveles de cortisol secundario a un adenoma hipofisario secretor de ACTH) y el síndrome de Cushing (incremento del cortisol, independiente de la hipófisis) rara vez son la causa del hirsutismo. Aun así, ambas entidades merecen considerarse en el diagnóstico diferencial. La determinación del cortisol libre en orina de 24 horas y la prueba de supresión con dexametasona son útiles en este sentido. La evaluación endocrinológica y el estudio radiológico de la silla turca permiten distinguir el aumento del cortisol de origen hipofisario y no hipofisario.

En algunas pacientes con hiperprolactinemia leve, los niveles de DHEA-S están elevados; el tratamiento con bromocriptina se asocia con reducción de la concentración de DHEA-S y de



Información adicional en www.siiisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

prolactina. Los mecanismos por los cuales la hiperprolactinemia se vincula con hiperandrogenismo no se conocen; más aún, muchas enfermas no presentan hirsutismo.

La frecuencia de la HSC –un trastorno que se hereda en forma autosómica recesiva– de inicio tardío no se conoce, pero los estudios más recientes sugieren que la enfermedad es relativamente común en las mujeres con hirsutismo. La incidencia de la deficiencia atípica de 21-hidroxilasa y de 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa es del 5% al 20%. Los diferentes tipos de deficiencia enzimática se asocian con las mismas manifestaciones clínicas.

La HSC de inicio tardío secundaria a la deficiencia de 21-hidroxilasa o de 11-beta hidroxilasa se asocia con hirsutismo de inicio en la menarca. En ambos casos hay un aumento de 17-hidroxiprogesterona. La deficiencia de 3-beta hidroxiesteroide deshidrogenasa es más difícil de diagnosticar; la prueba de estimulación con ACTH puede ser útil.

Los tumores suprarrenales (benignos y malignos) se asocian casi siempre con niveles de DHEA-S de más de 8 pg/ml. Los estudios por imágenes son de gran valor diagnóstico. La RM ponderada en T2 puede ser especialmente útil para diferenciar un feocromocitoma de un carcinoma o de un adenoma benigno. Cuando los resultados de los estudios por imágenes no son categóricos, el cateterismo venoso selectivo puede ser de ayuda para localizar el sitio de producción excesiva de andrógenos.

Diagnóstico

El momento de inicio y la progresión son datos importantes en las mujeres con hirsutismo. Por ejemplo, el hirsutismo que comienza en la pubertad y que progresa lentamente sugiere SOP o HSC de inicio tardío; en cambio, el que aparece en forma brusca y que se asocia con signos de virilización suele ser secundario a un tumor productor de andrógenos. Las irregularidades menstruales y otros signos clínicos pueden orientar el diagnóstico. Ciertos fármacos son causa de hirsutismo. La galactorrea sugiere hiperprolactinemia. Cabe recordar que la gravedad del hirsutismo no sólo depende de la magnitud del hiperandrogenismo; los factores genéticos y étnicos son importantes en este sentido.

En el examen físico es fundamental prestar atención a las regiones de la piel con mayor actividad de la 5-alfa reductasa, ya que el hirsutismo consiste en la conversión del vello en pelo terminal en áreas dependientes de los andrógenos. El hirsutismo debe diferenciarse de la hipertricosis, un exceso de vello en áreas no dependientes de los andrógenos.

La escala semicuantitativa de Ferriman y Gallwey, un instrumento útil para determinar la gravedad del hirsutismo, evalúa las características del vello en 9 áreas diferentes, en una escala de 0 (ausencia de hirsutismo) a 4 puntos (hirsutismo grave). Dicho instrumento se correlaciona bien con la concentración sérica de andrógenos y con la actividad de la 5-alfa reductasa. No obstante, cualquier método de valoración debe analizarse en el contexto de las características étnicas de la paciente.

Las pacientes con signos de virilización deben ser sometidas a un algoritmo diagnóstico intensivo. Si bien el examen abdominal es necesario para detectar tumores palpables, cabe recordar que algunas neoplasias productoras de andrógenos son pequeñas y que las pacientes con hirsutismo pueden tener obesidad.

La determinación de los niveles de testosterona en suero es el estudio bioquímico inicial en cualquier paciente con hirsutismo. Aunque los niveles de más de 6 nmol/l sugieren fuertemente la etiología neoplásica, la concentración más baja no descarta dicho origen. La androstenediona es producida por los ovarios y por las glándulas suprarrenales; no se une a las globulinas de unión a las hormonas sexuales. La DHEAS

se produce casi exclusivamente en las suprarrenales; por lo tanto, los valores normales en combinación con un aumento de la testosterona sugieren con firmeza el origen ovárico. Las pacientes con SOP, no obstante, pueden presentar aumentos leves; en estos casos, la valoración de la LH es de gran utilidad. Otros estudios incluyen la determinación de FSH, de hormonas tiroideas y de prolactina. La concentración sérica de la prolactina aumenta en alrededor del 15% de las mujeres con SOP; cuando los niveles superan las 1 500 mU/l es necesario el estudio radiológico de la silla turca para descartar microadenomas hipofisarios secretores de prolactina.

La ecografía pelviana es de mucha utilidad para conocer el tamaño y la morfología de los ovarios y para establecer el espesor endometrial, un parámetro muy importante en las pacientes con amenorrea por el mayor riesgo de hiperplasia. En los ovarios poliquísticos hay un engrosamiento del estroma en combinación con 10 quistes o más distribuidos en forma de collar en la periferia de la glándula.

Tratamiento

El principal objetivo de la terapia es disminuir el índice de crecimiento del cabello o reducir la frecuencia con la cual debe eliminarse el exceso de vello. A pesar del tratamiento médico exitoso, a menudo es necesaria la eliminación mecánica del vello. Sólo el vello sensible a las hormonas sexuales se modifica con el tratamiento médico, el cual debe mantenerse al menos durante 6 meses para determinar su eficacia. Por lo general, la interrupción de la terapia se asocia con la reaparición del trastorno. La mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento del hirsutismo están contraindicados durante la gestación.

Medidas cosméticas

Tienen un papel importante en el tratamiento del hirsutismo. La decoloración remueve el pigmento del vello. El principio activo en la mayoría de los preparados es el peróxido de hidrógeno al 6%. A menudo se lo combina con amoníaco. El peróxido de hidrógeno blanquea, suaviza y oxida el cabello. La irritación cutánea y los trastornos en la coloración del cabello son algunas de las desventajas asociadas. Numerosos preparados comerciales son fáciles de usar y de bajo costo.

El rasurado es eficaz y no modifica la cantidad, calidad o textura del cabello; además, puede mejorar los resultados de la electrólisis. Las cremas depilatorias hidrolizan los puentes disulfuro.

La depilación mecánica es útil en áreas con poco pelo (cejas y pezones). El dolor, la irritación cutánea, la pigmentación y la foliculitis son algunas de las complicaciones. La depilación con cera dura más (hasta 6 semanas); la irritación, la foliculitis y las quemaduras son algunos de los efectos adversos.

La electrólisis representa la única forma de remoción permanente del cabello. Para ello se inserta una aguja en el folículo piloso y se aplica una corriente eléctrica que lo destruye. La infección por el virus del herpes simple puede reactivarse por este procedimiento. El tratamiento es costoso, doloroso y requiere numerosas sesiones. Las pacientes con mayor riesgo de presentar endocarditis bacteriana o que tienen reemplazos articulares deben recibir antibióticos en forma profiláctica. La terapia con láser prolonga la fase telógena; sin embargo, es una opción costosa de tratamiento.

La reducción de peso en las mujeres con hirsutismo y obesidad puede corregir los niveles de las gonadotropinas, la secreción de las hormonas sexuales, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina; estos cambios mejoran el patrón menstrual y aumentan la eficacia de otras terapias. El orlistat es un fármaco que se utiliza para reducir el peso. Un estudio no controlado sugirió el beneficio de la acupuntura.

Tratamiento farmacológico específico

Es útil para retrasar el crecimiento del vello nuevo; suele ser más eficaz cuando se lo utiliza en forma combinada con medidas cosméticas. Un grupo de fármacos actúa mediante la supresión de la producción de andrógenos mientras que otro grupo reduce el efecto de las hormonas en la piel. La selección de un determinado medicamento depende de la gravedad del hirsutismo, de la preferencia de la enferma y de la necesidad de tratar patologías subyacentes.

Supresión de la producción de andrógenos

Los progestágenos sintéticos, por ejemplo, el acetato de medroxiprogesterona y el megestrol, son antiandrógenos débiles. El primero desciende la producción de testosterona y la concentración de la hormona libre. Se lo administra en forma continua en dosis de 20 a 40 mg/día por vía oral o por vía intramuscular, en dosis de 150 mg cada 6 semanas a 3 meses. No debe utilizarse durante el embarazo. La trombosis, la retención de líquidos, los cambios en el peso corporal, los trastornos de la función hepática y la depresión son algunos de los efectos adversos de los progestágenos.

Los anticonceptivos orales (AO) representan la primera opción de terapia para la mayoría de las mujeres con hirsutismo; suprimen la producción ovárica de andrógenos mediada por la LH. El componente estrogénico induce un aumento de los niveles de las globulinas de unión a las hormonas sexuales y, por ende, una disminución de la testosterona libre biodisponible. El progestágeno controla el ciclo menstrual y evita la hiperplasia del endometrio. La anticoncepción es indispensable cuando se utilizan antiandrógenos. Los preparados con acetato de ciproterona se asocian con actividad antiandrogénica específica; dicho progestágeno es útil para el tratamiento del acné y del hirsutismo.

Los efectos adversos de los AO incluyen el aumento del peso, las náuseas, la labilidad emocional y la tensión mamaria. El antecedente de tromboembolismo representa una contraindicación para su uso. La hipertensión, en las pacientes con SOP, es otra contraindicación. Los estrógenos sintéticos no deben utilizarse en las mujeres con diabetes y complicaciones microvasculares.

La metformina, en dosis de 1 500 a 1 700 mg/día, es útil en las pacientes con SOP, ya que reduce los niveles de insulina y testosterona y normaliza el ciclo menstrual. Diversos estudios confirmaron que disminuye el hiperandrogenismo en esas pacientes y puede ser aún más eficaz cuando se la utiliza simultáneamente con antiandrógenos (flutamida).

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), administrados en forma continua, inducen una desensibilización de los receptores de dicha hormona y, en consecuencia, disminuyen la secreción de gonadotropinas y de esteroides ováricos. Se deben administrar por vía parenteral y son costosos, de forma que su uso se reserva para casos muy particulares.

Supresión de la producción suprarrenal de andrógenos

Los glucocorticoides disminuyen la concentración de los andrógenos al suprimir la secreción hormonal mediada por la ACTH. Sin embargo, se asocian con numerosos efectos adversos y su utilización se limita a situaciones específicas, por ejemplo en las enfermas con deficiencia aislada de 21-hidroxilasa de inicio tardío.

La dexametasona en dosis bajas (0.25 mg en días alternos) es una opción válida, especialmente en las mujeres con hiperandrogenismo secundario a la mayor producción suprarrenal de andrógenos. Los glucocorticoides están indicados en todas las formas de HSC.

El ketoconazol es un antimicótico que inhibe diversas isoenzimas del sistema enzimático citocromo P450 involucradas en la síntesis de andrógenos por los ovarios y por las glándulas suprarrenales. Su uso prolongado se asocia con toxicidad hepática.


Bloqueo periférico de la acción de los andrógenos

Puede lograrse con competidores específicos de los receptores de la testosterona y de la DHT o con los inhibidores de la 5-alfa reductasa.

El acetato de ciproterona es un competidor de los receptores, muy utilizado en el Reino Unido para el tratamiento del hirsutismo. También es eficaz cuando se lo usa en combinación con estrógenos transdérmicos. Sin embargo, su perfil de seguridad a largo plazo todavía no se estableció. El aumento de peso, el edema, la cefalea, la fatiga y los cambios del humor son algunos efectos adversos.

La espironolactona forma complejos con los receptores intracelulares de los andrógenos; además, inhibe la síntesis de andrógenos al interferir con el sistema enzimático citocromo P450. Se la usa en dosis de 50 a 200 mg/día; la eficacia clínica está relacionada con la dosis. El efecto adverso más frecuente es la polimenorrea. Otros efectos adversos incluyen síntomas gastrointestinales y neurológicos. La espironolactona está contraindicada en las pacientes con daño renal y en las que utilizan diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II. Está totalmente contraindicada en la gestación. El finasteride es un inhibidor de la 5-alfa reductasa; se la utiliza en la hiperplasia prostática benigna y en el hirsutismo. Es un fármaco seguro en las mujeres posmenopáusicas. Debe interrumpirse al menos 3 meses antes de la concepción planificada. En dosis de 5 mg/día se asocia con una reducción importante de la concentración sérica de DHT.

La flutamida es un antiandrógeno no esteroide. Podría ser útil como monoterapia en las mujeres que no pueden recibir estrógenos. La toxicidad hepática grave es su principal inconveniente, señala por último el experto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/123091

2 - Terapia Estrogénica y Cognición: una Revisión de la Hipótesis Colinérgica

Gibbs R

University of Pittsburgh School of Pharmacy, Pittsburgh, EE.UU.

[*Estrogen Therapy and Cognition: A Review of the Cholinergic Hypothesis*]

Endocrine Reviews 31(2):224-253, Abr 2010

Se presenta una revisión acerca de las interacciones entre la función colinérgica de las estructuras del prosencéfalo y los potenciales efectos beneficiosos de la terapia estrogénica en ciertos dominios de la función cognitiva de las pacientes posmenopáusicas.

Los riesgos y los beneficios de la terapia hormonal sobre el envejecimiento cerebral y la cognición en la posmenopausia es motivo de confusión y debate. En modelos con animales se

ha observado que los estrógenos se asocian con ventajas en términos de la reducción de la pérdida neuronal secundaria a isquemia y el aumento de la irrigación cerebral. Del mismo modo, se ha descrito una reducción del riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA) en las mujeres que recibieron terapia de reemplazo hormonal. En la mayoría de estos estudios se emplearon estrógenos conjugados equinos (ECE), constituidos por 10 compuestos activos, incluidos estrona (50%), equilina (24%) y 11-beta-dihidro-equilina (15%). El 17 beta-estradiol sólo constituye un 0.7% de los ECE. Se señala que la administración de ECE suele asociarse con acetato de medroxiprogesterona (MPA), un progestágeno sintético que evita la hiperplasia uterina.

Sin embargo, en diversos estudios clínicos aleatorizados de relevancia, como el protocolo WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), en el cual participaron 4 779 mujeres posmenopáusicas con una media de edad de 69 años. En este estudio se verificó que la asociación de ECE y MPA se correlacionaba con una duplicación del riesgo de demencia. Por otra parte, se dispone de datos según los cuales la terapia oral con estrógenos se relaciona con mayor riesgo de tromboembolismo y accidente cerebrovascular.

Los mecanismos por los cuales los estrógenos parecen incrementar la función cognitiva han sido objeto de intensa investigación. En el presente ensayo, se llevó a cabo una revisión enfocada en la hipótesis colinérgica, según la cual los efectos favorables de los estrógenos sobre el envejecimiento cerebral y la cognición se vinculan con las interacciones con las proyecciones colinérgicas surgidas del prosencéfalo.

Neurobiología de la cognición

Se denomina cognición al procesamiento global de la información, que puede subdividirse en distintos dominios funcionales (aprendizaje, memoria, atención, reconocimiento de patrones, solución de problemas, razonamiento abstracto, entre otros). Cada uno de estos dominios consiste en procesos que se relacionan con regiones y circuitos cerebrales específicos, identificados durante el estudio de las lesiones del sistema nervioso central o por medio de los modernos métodos de imágenes funcionales.

La memoria se considera declarativa (episódica, semántica) o no declarativa (asociada con los procedimientos, implícita) en función de la reflexión consciente (fechas, horarios, lugares, eventos) o subconsciente (memoria aplicada a las destrezas o actividades condicionadas). La consolidación de la memoria declarativa se asocia con las estructuras medias del lóbulo temporal, con especial énfasis en el hipocampo, el cual asimismo participa de la rotación espacial y del procesamiento de las secuencias cronológicas.

En cambio, la memoria de procedimientos se diferencia de la memoria declarativa en la falta de accesibilidad a la reflexión consciente. La consolidación de estas funciones de memoria radica en estructuras extrapiramidales, como los ganglios basales y el cerebelo. En relación con la memoria de trabajo, se la considera una función de la memoria a corto plazo y se refiere al proceso por el cual ciertos episodios son almacenados y manipulados a nivel consciente. Esta función corresponde en los seres humanos a regiones específicas de la corteza dorsal prefrontal, moduladas por aferencias del hipocampo.

El autor hace hincapié en que la cognición comprende diferentes procesos que interactúan en distintas áreas cerebrales. Mientras que, en algunos casos, estas regiones del sistema nervioso central son similares a las descritas en los modelos con animales (hipocampo), en otras situaciones se describe una mayor evolución y especialización en los seres humanos (neocorteza), en especial para la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas superiores.

Estrógenos y cognición

Se ha señalado que los estrógenos inducen un mejor desempeño cognitivo en ratas jóvenes ooforectomizadas. En muchos de estos ensayos se emplean modelos de tareas en los cuales el roedor deambula en un laberinto en el cual debe escapar de un estímulo que genera rechazo o bien obtener una recompensa. Tanto en modelos con roedores como en experiencias con primates, la terapia con estrógenos se vincula con efectos favorables y específicos para ciertas tareas de desempeño cognitivo. Estas acciones beneficiosas parecen variar en función de la edad, el momento de inicio de la terapia y el esquema elegido. En estos modelos experimentales, el estradiol (E2) parece modificar circuitos neuronales subyacentes a esas tareas específicas.

En los seres humanos, se han demostrado también acciones positivas del tratamiento hormonal en relación con el desempeño en ciertos dominios cognitivos específicos, si bien no todos los estudios son coincidentes. En un ensayo en el cual participaron mujeres con histerectomía y ooforectomía de causa no oncológica, se comprobó un mantenimiento de las funciones cognitivas en aquellas que recibieron tratamiento hormonal. En un estudio similar, se verificó que la administración de 10 mg de valerato de E2 cada 28 días se vinculaba con el mantenimiento de las funciones de la memoria a corto y a largo plazo, a diferencia de lo observado para el placebo. En otro protocolo en el cual se administró acetato de leuprolida para inhibir la función ovárica en mujeres con leiomiomas uterinos, se comprobó una reducción en el desempeño de las pruebas de memoria visual. Sin embargo, la administración de E2 al concluir la terapia con leuprolida se vinculó con la recuperación de la función cognitiva.

De todos modos, el autor admite que no todos los estudios han presentado resultados congruentes. En algunos ensayos aleatorizados no se confirmaron ventajas de la terapia con estrógenos sobre la función cognitiva de las mujeres posmenopáusicas. No obstante, se reconocieron en algunos estudios *in vitro* ciertos efectos neuroprotectores específicos de los ECE.

En coincidencia con los protocolos efectuados en modelos con animales, se advirtió que la edad y el momento del inicio de la terapia provocan repercusiones sobre los resultados. Los efectos positivos de este tratamiento parecen más frecuentes cuando el tratamiento se inicia en pacientes más jóvenes. Del mismo modo, se admite que las acciones de los estrógenos sobre la función cognitiva corresponden a ciertos dominios específicos, con reducción de los efectos beneficiosos en función de la mayor edad y del tiempo de pérdida de la función ovárica.

Neuronas colinérgicas

Las proyecciones de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal se organizan en grupos que se inician en el núcleo medio septal (NMS) y se extienden en dirección caudal y lateral a través de la banda diagonal de Brocca, el núcleo magnocelular preóptico, la sustancia innominada y la cara ventral del globo pálido. Estas neuronas constituyen la principal fuente de aferencias colinérgicas hacia el hipocampo y la corteza cerebral. Estas proyecciones se asocian con los procesos de aprendizaje, memoria y atención. Las alteraciones en las funciones colinérgicas del prosencéfalo se han vinculado con las manifestaciones conductuales y psicológicas de la demencia. Esta asociación coincide con la presencia de pérdida de neuronas colinérgicas en el NMS y el núcleo basal magnocelular en sujetos con EA. Una de las principales anomalías descritas en esta afección es la degeneración de las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert y la pérdida de las aferencias colinérgicas hacia la neocorteza y el hipocampo. Las alteraciones del transporte axonal en estas

neuronas constituyen uno de los primeros signos de la EA; del mismo modo, en los modelos con animales se ha comprobado la presencia de déficit de la función colinérgica en el prosencéfalo, debidos en parte a los efectos del beta amiloide sobre la vía de las quinasas JAK2/STAT3. Estos datos se han corroborado en diferentes modelos de experimentación, en los cuales las lesiones colinérgicas del NMS y el núcleo basal magnocelular se relacionan con menor desempeño en distintas pruebas cognitivas. En experiencias con animales se ha reconocido que las lesiones de las vías colinérgicas impiden la atención visual sostenida, mientras que el estímulo de estas vías neurológicas eleva la atención selectiva y modula los efectos de las interferencias sensoriales.

De acuerdo con la información disponible, se postula que la reducción de la actividad colinérgica disminuye la capacidad de emplear parámetros visuales alocéntricos, con la consecuente mayor dependencia de las estrategias egocéntricas aprendidas previamente. Esta hipótesis, que aún debe ser comprobada, permite explicar los efectos de la terapia con estrógenos sobre el desempeño de ciertas funciones, como los movimientos en circuitos complejos que se fundamentan en estrategias específicas ya aprendidas. Se postula que las diferencias entre los efectos de los estrógenos en distintas funciones cognitivas tienen su origen en la función colinérgica de las áreas basales del prosencéfalo.

Acción de los estrógenos en el prosencéfalo

En diversos estudios se ha señalado que la ooforectomía y la terapia estrogénica afectan de modo significativo a la función colinérgica de las áreas basales del prosencéfalo. En roedores, la exéresis de los ovarios desencadena una reducción significativa de la captación de colina de alta afinidad (CCAA) en la corteza frontal, que fue revertida con el uso de E2. La CCAA es un marcador de la actividad de los transportadores de colina localizado en las membranas presinápticas de los terminales colinérgicos. Estos transportadores regulan la captación de colina después de las sinapsis y la disponibilidad de este producto a nivel presináptico. La actividad de las neuronas colinérgicas convierte a la disponibilidad de colina en un factor limitante para la producción de acetilcolina. Luego, el incremento de la CCAA se considera un marcador indirecto de la producción y liberación de este neurotransmisor.

Tanto el E2 como la progesterona desempeñan un papel en la regulación fisiológicas de las neuronas colinérgicas prosencefálicas y el desempeño cognitivo. En experiencias con animales y en estudios clínicos con seres humanos, se ha descrito que el E2 reduce los efectos deletéreos de los medicamentos anticolinérgicos sobre la memoria episódica. Asimismo, los efectos del E2 sobre la liberación de acetilcolina en el hipocampo se correlacionan con el aprendizaje. Esta interacción entre el E2 y las aferencias colinérgicas parece selectiva y varía según las regiones cerebrales involucradas. Se reconoce que el E2 se asocia con efectos sobre la estructura y función del hipocampo, incluidos el incremento del número de dendritas, de los nuevos contactos en las dendritas apicales de las neuronas piramidales CA1, de los receptores glutamatérgicos de NMDA y de los niveles presinápticos de sinaptofisina y sintaxina, entre otros. En función de los datos disponibles, se presume que los efectos específicos del E2 sobre el hipocampo se deben, al menos en parte, a las aferencias colinérgicas. En este contexto, la actividad de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos M2 presentes en el hipocampo desempeña un papel relevante para mediar los efectos positivos del E2 sobre la memoria de trabajo.

Asimismo, en diversas experiencias de laboratorio, se ha verificado que la abolición de las aferencias colinérgicas impide los efectos del E2 sobre los circuitos corticales y el hipocampo. Por lo tanto, la declinación de las funciones colinérgicas (EA, envejecimiento) permitiría estimar una reducción de las acciones beneficiosas del E2 sobre el desempeño cognitivo.

Prevención del deterioro cognitivo

La pérdida de la función ovárica y el reemplazo hormonal generan repercusiones significativas sobre la funcionalidad cognitiva en los animales y los seres humanos. En modelos experimentales, se postula que la administración de E2 o de un régimen cíclico con estrógenos y progestágenos permitiría evitar o reducir el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento para ciertos dominios específicos. En ensayos clínicos, se han citado beneficios similares, si bien los estudios aleatorizados prospectivos, como el protocolo WHIMS, han sido desalentadores. De acuerdo con los resultados de distintos ensayos clínicos, estos efectos favorables de la terapia estrogénica sobre ciertos parámetros de la función cognitiva se observan en mujeres en la primera etapa de la EA con una dosis y un régimen adecuado. En coincidencia, la administración de E2 reduce los depósitos de beta amiloide en modelos neuropatológicos con roedores. Por lo tanto, existiría un vínculo directo entre la terapia hormonal del climaterio y la neuroprotección en los cambios precoces relacionados con la EA.

En este contexto, se hace hincapié en la importancia del momento de inicio de la terapia, en relación con la edad de la paciente y el inicio de la menopausia. Los efectos de la administración de E2 sobre el desempeño cognitivo parecen reducirse con la mayor edad y con el tiempo transcurrido desde la ooforectomía en las experiencias con roedores. En los estudios clínicos, la terapia hormonal precoz se asocia con efectos protectores contra la EA. El comienzo del tratamiento estrogénico poco después del comienzo de la menopausia y la persistencia de la terapia por 10 años se correlacionan con una menor probabilidad de evolución a la EA. Se postula la presencia de procesos vinculados con el envejecimiento y la privación hormonal a largo plazo que podrían reducir la respuesta al uso de estrógenos. Esta "hipótesis del período crítico" es motivo de estudio y debate en la actualidad. Uno de los fundamentos de esta hipótesis consiste en la observación de que la función colinérgica es relativamente estable en los adultos jóvenes, con rápida declinación a partir de la mediana edad. Se agrega que la función de las neuronas colinérgicas declina ante la pérdida de la función ovárica. La ooforectomía efectuada a una menor edad se asociaría con un mayor riesgo longitudinal de declinación de la función cognitiva, dado la mayor probabilidad de reducción de la función colinérgica a nivel del prosencéfalo. Se ha descrito que la reducción de la función ovárica provoca una menor actividad colinérgica en los núcleos del prosencéfalo, sin disminución del recuento de neuronas. En consecuencia, se especula que la estimulación de la función colinérgica podría incrementar los beneficios de los estrógenos sobre el desempeño cognitivo.

Mecanismos celulares

Aún se requieren más investigaciones para la identificación de los procesos subyacentes que se vinculan con los efectos de los estrógenos sobre la función colinérgica y el desempeño cognitivo. El autor, sobre la base de la información de diversos estudios con animales y en modelos *in vitro*, señala que la relación entre los efectos de los estrógenos sobre la densidad de dendritas y la cognición no es lineal, sino que parece mucho más compleja. Como corolario, no puede asumirse un incremento del recuento de estas estructuras como un equivalente de acciones positivas o negativas sobre funciones cognitivas específicas. Por otra parte, el E2 actuaría




Información adicional en www.siiusalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

sobre las membranas celulares de las neuronas del hipocampo para estimular la memoria de consolidación mediante la activación de señales vinculadas con la proteína quinasa A, la proteína MAPK y los receptores de NMDA. La participación de las aferencias colinérgicas en estas respuestas aún se desconoce.

En otro orden, el autor que, además de los reconocidos receptores nucleares para estrógenos (ER-alfa y ER-beta), se describe un receptor de membrana acoplado con una proteína G. Este receptor, denominado GPR30, no está relacionado de forma estructural con los restantes receptores estrogénicos y parece actuar como mediador de los efectos de estas hormonas en la función colinérgica y el desempeño cognitivo. La contribución de los diferentes tipos de receptores depende de los dominios cognitivos evaluados y del nivel de participación de cada circuito neuronal involucrado. Se señala que las tareas relacionadas con el estrés o el refuerzo negativo se asocian con la activación del ER-beta. En cambio, aquellos dominios vinculados con la modulación colinérgica o la activación rápida de las vías de señalización en las neuronas del hipocampo se asociarían con la acción de los receptores ER-alfa y GPR30. Si bien se admite la necesidad de más estudios, se hace énfasis en que el receptor GPR30 se expresa en la mayoría de las neuronas colinérgicas con proyecciones al hipocampo y la neocorteza.

Conclusiones

Se reconoce la capacidad del E2 para aumentar la función colinérgica de las áreas basales del prosencéfalo, por un lado, y la importancia de las proyecciones colinérgicas para que los estrógenos modifiquen la plasticidad del hipocampo y el desempeño de tareas específicas, por el otro. Se postula que los fármacos que elevan la actividad colinérgica podrían incrementar los efectos de los estrógenos sobre la función cognitiva, con especial relevancia para las pacientes posmenopáusicas de mayor edad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123073

3 - *Gardnerella vaginalis* Comprende Tres Genotipos Distintos, de los Cuales sólo Dos Producen Sialidasa

Santiago G, Deschaght P, Vanechouttte M y colaboradores

Ghent University, Ghent, Bélgica

[*Gardnerella vaginalis* Comprises Three Distinct Genotypes of Which Only Two Produce Sialidase]

American Journal of Obstetrics and Gynecology
204(5):450.e1-7, May 2011

Gardnerella vaginalis ha sido asociada con vaginosis bacteriana y complicaciones del embarazo. Se ha hallado una relación clara entre el genotipo de esta bacteria y la producción de sialidasa, pero aún no se ha determinado completamente la relación entre la producción de esta enzima y la vaginosis bacteriana sintomática.

El estrato mucoso cervical desempeña un importante papel de barrera contra la colonización e infección del epitelio vaginal y cervical. La presencia de la microflora vaginal es de vital importancia para la degradación del estrato mucoso, por lo que se ha sugerido una función sinérgica para los distintos patógenos que poseen mucinasas. La actividad de estas

enzimas se incrementa considerablemente en la mayor parte de las mujeres con diagnóstico de vaginosis bacteriana (VB). Específicamente, la sialidasa ha sido estudiada extensamente en relación con la VB y el parto prematuro.

La presencia de *Gardnerella vaginalis* ha sido considerada como indicador de VB y de parto prematuro. De hecho, esta bacteria es el microorganismo que se asocia con mayor frecuencia con la VB. El diseño y la implementación de estrategias para identificar cepas de *G. vaginalis* que se asocian con parto prematuro y con otras complicaciones relacionadas con la VB podría influir las decisiones con respecto a los beneficios potenciales de una intervención terapéutica.

Gardnerella vaginalis cuenta con una gran variedad de factores de virulencia, tales como la capacidad de formar una biopelícula (*biofilm*) y de sintetizar prolidasa, sialidasa, beta galactosidasa y vaginolisina. Sin embargo, las mujeres sanas pueden tener colonización vaginal por este microorganismo, por lo que surge el interrogante de si esta especie cuenta tanto con cepas comensales como patógenas. La secuenciación completa del genoma de *G. vaginalis* parece indicar que, en efecto, existen cepas con distinto potencial patogénico. Desde el punto de vista del fenotipo, y sobre la base de la actividad enzimática de la beta galactosidasa, la lipasa y la hipurato hidrolasa, *G. vaginalis* ha sido dividida en ocho biotipos. Por otra parte, mediante el análisis de restricción del ácido desoxirribonucleico ribosomal amplificado (ADNRA), pudieron reconocerse tres genotipos diferentes de *G. vaginalis*.

El presente estudio tuvo por objetivo evaluar la presencia y diversidad de genes que codifican para la sialidasa y determinar la producción de esta enzima en diferentes colonias de *G. vaginalis*, además de identificar los distintos genotipos del microorganismo.

Materiales y métodos

Se utilizaron en total 134 colonias de *G. vaginalis* (115 fueron extraídas de 16 mujeres belgas y las restantes 19, de 10 mujeres kenyanas). Todas las colonias fueron identificadas mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con ácido desoxirribonucleico de transferencia.

El genotipo de las colonias de *G. vaginalis* fue determinado mediante la técnica de amplificación aleatoria de ácido desoxirribonucleico polimórfico (ADNP). El método de ADNRA fue utilizado para corroborar los resultados del análisis de ADNP.

Asimismo, en todas las colonias se llevó a cabo una PCR cuantitativa para determinar la presencia de genes que codifican para sialidasa, y se evaluó la actividad de esta enzima mediante la prueba *filter spot test*.

Resultados

En las 134 colonias de *G. vaginalis* estudiadas mediante ADNP pudieron distinguirse tres genotipos diferentes. El 26% de las colonias pertenecían al genotipo 1, el 49% pertenecían al genotipo 2 y el 25% al genotipo 3. De un total de 26 mujeres evaluadas, en 10 de ellas se halló más de un genotipo. En 29 colonias seleccionadas se llevó a cabo la técnica de ADNRA; también en este caso se hallaron tres genotipos diferentes que se corresponden exactamente con la distribución de genotipos descrita por el método ADNP.

Por otra parte, el 51% de las colonias de *G. vaginalis* tuvieron una PCR positiva para sialidasa; todas ellas pertenecían a los genotipos 1 y 3. Por el contrario, las colonias del genotipo 2 (el 49% restante) resultaron ser negativas para sialidasa. A fin de determinar si la presencia del gen de la sialidasa se correlaciona con la producción de la enzima, se llevó a cabo la prueba *filter spot test* en 33 colonias. Las

14 colonias del genotipo 2 resultaron ser negativas para esta prueba. Por su parte, las 7 colonias del genotipo 1 y las 12 del genotipo 3 dieron resultado positivo.

Discusión y conclusión

El presente estudio se propuso investigar la producción de sialidasa en distintas colonias de *G. vaginalis*, ya que la producción de esta enzima por la microflora vaginal ha sido sugerida como un posible marcador para VB y para la presencia de resultados desfavorables en el embarazo. Además, la presencia de *G. vaginalis* ha sido asociada con VB. También se determinó el genotipo de las colonias estudiadas con el fin de establecer si existe una relación entre ciertos genotipos de la bacteria y la producción de sialidasa.

Con el uso de ADNPA sólo pudieron identificarse tres genotipos de *G. vaginalis*, lo cual contrasta con la alta diversidad intraespecífica que suele observarse con esta técnica en la mayoría de las especies bacterianas. De todos modos, el método ADNRA confirmó la existencia de los tres genotipos establecidos por ADNPA. Un estudio previo halló el mismo patrón de genotipos para *G. vaginalis*.

Por otra parte, a diferencia de lo ocurrido con la producción de sialidasa, no pudo hallarse una relación entre la actividad de la prolidasa o de la beta galactosidasa y los tres genotipos de *G. vaginalis*. Tampoco fue posible establecer una relación entre genotipo y biotipo según la actividad de tres enzimas diferentes (beta galactosidasa, lipasa e hipurato hidrolasa), tal como había sido sugerido por un estudio previo.

El genotipo 2 no fue encontrado en las colonias pertenecientes a las 10 mujeres kenyanas. Este hecho podría ser casual debido al limitado número de mujeres evaluadas, pero también podría estar indicando la ausencia de colonias con negatividad para sialidasa en esta población.

Asimismo, se determinó que los genotipos 1 y 3 contienen el gen de la sialidasa, mientras que el genotipo 2 carece de este gen. La presencia del gen de la sialidasa se correlacionó completamente con la actividad de la enzima, lo cual estaría indicando la expresión constitutiva de este gen. La secuenciación amplificada del gen permitió distinguir seis alelos de sialidasa diferentes en el genotipo 1 y tres alelos diferentes en el genotipo 3. Sin embargo, aún se desconoce la posible relevancia clínica de estos alelos.

Dada la relación que ha sido sugerida entre sialidasa, VB y resultados desfavorables en el embarazo, sería interesante conocer si la positividad de *G. vaginalis* para la sialidasa se asocia significativamente con estas entidades. Es posible que la falta de sintomatología que se observa en el 50% de los casos de VB pueda tener relación con la ausencia de producción de dicha enzima por parte de *G. vaginalis*. Si así fuera, la identificación del genotipo mediante ADNPA o ADNRA podría constituir una herramienta diagnóstica útil para la diferenciación de cepas de alto y bajo potencial patogénico.


Dado que *G. vaginalis* ha demostrado tener una importante actividad en la producción de la biopelícula vaginal de la VB, y dado que la sialidasa ha sido asociada en forma considerable con la producción de dicha biopelícula, también sería interesante saber si las colonias que se asocian con VB recurrente tienen mayor probabilidad de pertenecer a los genotipos productores de sialidasa que al genotipo que no produce esta enzima. La información disponible sugiere que la capacidad de formación de la biopelícula se asocia más con las colonias que generan VB que con las que no la producen,

independientemente de la producción de sialidasa. De todos modos, la posible relación entre la producción de sialidasa por parte de *G. vaginalis* y la VB sintomática debería ser investigada en más sujetos, con mayor número de muestras y mayor cantidad de colonias.

Por otra parte, los autores señalan que los hallazgos del estudio no se contradicen con la observación de que sólo el subgrupo de mujeres con microflora vaginal anormal tiene una VB sintomática o está en riesgo real de sufrir resultados desfavorables en el embarazo, como tampoco se contraponen con la hipótesis de que la identificación de bacterias productoras de sialidasa en las mujeres colonizadas sería más útil como biomarcador para predecir resultados desfavorables en el embarazo que la presencia de *G. vaginalis* o de VB. De todos modos, aún se requieren más estudios sobre la actividad de la sialidasa en las embarazadas y su relación con determinadas especies bacterianas.

Por último, los autores reconocen como punto débil del estudio el limitado número de participantes con VB y VB recurrente correctamente documentadas, lo cual hace difícil sacar conclusiones sobre la posible relación entre la producción de sialidasa, la formación de biopelícula vaginal por parte de *G. vaginalis* y la VB. Los resultados de este trabajo sólo muestran la microflora vaginal de 26 mujeres en un momento determinado, por lo que un enfoque más objetivo sería posible si se cuantificara la carga de *G. vaginalis* y la producción de sialidasa en un ensayo longitudinal.

En conclusión, tres genotipos de *G. vaginalis* pueden distinguirse claramente. De éstos, dos producen sialidasa. Se requieren más estudios para determinar la relación entre esta enzima, la formación de la biopelícula vaginal, la VB y los resultados desfavorables en el embarazo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/123099

4 - Factores de Riesgo de Diabetes Mellitus Gestacional: Consecuencias sobre la Aplicación de las Normativas de Detección Sistemática

Teh W, Teede H, Allan C y colaboradores

Monash University, Clayton, Australia

[Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus: Implications for the Application of Screening Guidelines]

ANZJOG 51(1):26-30, Feb 2011

Aunque la diabetes gestacional es una entidad de alta incidencia, en las normativas actuales aún no existe un consenso sobre las estrategias de detección sistemática. Los factores de riesgo más relevantes para esta enfermedad incluyen la presencia de diabetes gestacional previa, la edad materna y el índice de masa corporal materno.

La diabetes mellitus gestacional (DBTG) complica casi el 10% de los embarazos y su incidencia se encuentra en aumento. Esta entidad representa un factor de riesgo de morbilidad, tanto para la madre como para el feto, además de predisponer a ambos a padecer diabetes tipo 2. Por lo tanto, la detección y el abordaje adecuado de la DBTG permiten mejorar los resultados perinatales y maternos.

Se han identificado varios factores de riesgo de DBTG, entre los que se incluyen la edad materna avanzada, el incremento del índice de masa corporal (IMC) materno, la raza, los antecedentes familiares de diabetes tipo 2 y los antecedentes

de DBTG. Como factores de riesgo adicionales se reconocen los siguientes: antecedentes de neonato macrosómico en un embarazo previo o un embarazo anterior con resultados adversos, bajo peso al nacer de la madre, glucosuria, polihidramnios o una excesiva edad gestacional del feto en el embarazo actual.

Las estrategias de detección sistemática selectiva para la DBTG se basan fundamentalmente en los antecedentes obstétricos y maternos. En general, las normativas actuales recomiendan llevar a cabo este tipo de detección cuando existen factores de riesgo, pero no existe un consenso acerca de cómo identificar las pacientes con DBTG. El presente estudio tuvo por objetivo realizar una revisión de los perfiles de riesgo de mujeres con DBTG y determinar la utilidad que tienen las recomendaciones de las pautas internacionales actuales.

Métodos

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo. A partir de la información extraída de la base de datos de un hospital australiano de alta complejidad se analizaron los resultados obstétricos registrados durante 2007. Todas las mujeres habían sido sometidas a una detección sistemática para DBTG mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa en la semana 26 a 28 de gestación.

Se analizaron los perfiles de riesgo de las mujeres con embarazos simples y sin diabetes preexistente. La macrosomía fue definida como un peso al nacer mayor o igual a 4 500 g. El país de nacimiento fue registrado según la información provista por cada paciente y las participantes fueron clasificadas en grupos de referencia geográfica. Se consideró como resultado obstétrico desfavorable cualquier resultado adverso potencialmente relacionado con la hiperglucemia (muerte fetal, muerte neonatal, anomalías fetales, retraso del crecimiento intrauterino, distocia de hombros, parto prematuro, preeclampsia, hemorragia prenatal y abortos espontáneos múltiples).

La mayoría de las estrategias de detección sistemática para DBTG utilizan la presencia o ausencia de factores de riesgo. De esta manera, el *British National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomienda realizar la detección sistemática para DBTG sólo ante la presencia de factores de riesgo. Por su parte, la *American Diabetes Association* (ADA) recomienda hacer una detección sistemática selectiva para DBTG pero excluyendo a quienes carecen de factores de riesgo. Por último, la *Australasian Diabetes in Pregnancy Society* (ADIPS) recomienda llevar a cabo una detección sistemática universal, aunque aconseja que en las zonas que cuentan con recursos limitados o en las áreas de baja incidencia la detección sistemática selectiva basada en factores de riesgo sería lo más apropiado.

En el presente estudio se analizaron las características de desempeño de las tres normativas internacionales de detección sistemática mencionadas previamente. Se estimó la relación entre los distintos factores de riesgo y la DBTG, y se aplicaron las tres normativas a toda la cohorte con el fin de determinar el número de mujeres que debían ser sometidas a detección sistemática para DBTG según la normativa utilizada. Además, se calculó la sensibilidad y especificidad de cada una de las pautas recomendadas.

Resultados

De un total de 2 880 mujeres, se diagnosticó DBTG en el 8.7%. De éstas, el 44% requirieron tratamiento con insulina, mientras que el resto fueron tratadas con dieta. La edad materna y el IMC resultaron ser significativamente mayores en el grupo de mujeres con DBTG en comparación con las que no padecían esta enfermedad. Del total, el 56.9% había nacido

en el extranjero (el 32.7% en países asiáticos), el 39.8% tenía antecedentes familiares de diabetes tipo 2, el 1.9% refirió antecedentes de DBTG previa, el 0.38% tenía antecedentes de macrosomía y el 3.6% había tenido resultados obstétricos desfavorables en el pasado.

Una edad materna de 40 años o más, un IMC mayor o igual a 35 kg/m², la presencia de antecedentes de DBTG y antecedentes familiares de diabetes resultaron ser factores predictivos independientes para DBTG. Asimismo, determinados orígenes étnicos se asociaron con un incremento en el riesgo (sudeste asiático, chino, polinesio, etc.). Por otra parte, el antecedente de DBTG fue el factor predictivo independiente de mayor relevancia, seguido por la edad materna ≥ 40 años y el IMC ≥ 35 kg/m². El factor de riesgo para DBTG más frecuentemente hallado fue la edad materna por encima de los 30 años (56.6%), seguido del antecedente familiar de diabetes (39.8%) y de los grupos étnicos de riesgo (34.5%). El 17.5% de las mujeres tenían un IMC ≥ 30 kg/m².

Si se hubieran aplicado los criterios del NICE, el 30.1% de las mujeres no habrían sido sometidas a detección sistemática y el 7.3% de aquellas que tenían DBTG no habrían sido diagnosticadas. La sensibilidad de este método fue del 92.7%, y la especificidad, del 32.4%. Por otra parte, si se hubieran utilizado los criterios selectivos de la ADA, el 96.5% de las mujeres habrían sido sometidas a detección sistemática. La sensibilidad y especificidad de estos criterios fue del 100% y 3.9%, respectivamente. Por último, si los criterios aplicados hubieran sido los de la ADIPS, el 87.4% de las pacientes habrían sido sometidas a detección sistemática y el 1.4% de aquellas que padecían DBTG no habrían sido diagnosticadas. La sensibilidad y especificidad para esta estrategia fue del 98.6% y 13.7%, respectivamente.

En comparación con la estrategia de detección sistemática universal, todas las normativas evaluadas obtuvieron una especificidad más baja, mientras que la sensibilidad fue más baja sólo para el caso de los criterios del NICE. Al restringir el análisis a las mujeres consideradas de bajo riesgo para DBTG según el país de nacimiento (mujeres de raza blanca), los criterios de la ADA obtuvieron similares características con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 6.0%. Por su parte, los criterios según el NICE y la ADIPS obtuvieron una mejor especificidad, aunque con menor sensibilidad.

Discusión

La información derivada del presente estudio confirma que los factores de riesgo definidos por el NICE y la ADIPS se asocian con un incremento en el riesgo de DBTG. El principal factor predictivo independiente fue el antecedente de DBTG, seguido de una mayor edad materna (≥ 40 años) y un IMC elevado (≥ 35 kg/m²). Si bien la edad materna no se incluye como factor de riesgo en los criterios del NICE, los datos del presente ensayo permiten confirmarla como factor de riesgo, ya que se ha demostrado una asociación significativa entre el incremento de la edad de la madre y la presencia de DBTG.

Asimismo, se hallaron características de sensibilidad y especificidad diferentes según el criterio utilizado. Aunque las pautas de la ADA obtuvieron una sensibilidad del 100%, su especificidad fue notablemente baja. Asimismo, las normativas del NICE y de la ADIPS lograron limitar el número de mujeres que debían ser evaluadas mediante detección sistemática, pero fallaron en detectar un cierto número de casos de DBTG. Las pautas del NICE obtuvieron una especificidad más alta pero una sensibilidad más baja en comparación con las otras estrategias. Sin embargo, todas las normativas analizadas tuvieron un desempeño similar al ser aplicadas en forma aislada sobre el grupo étnico de menor riesgo (raza blanca).


Por otra parte, los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. Por un lado, la incidencia de DBTG fue mayor

que la incidencia informada a nivel nacional debido a que la cohorte pertenecía a un centro de alta complejidad. Sin embargo, es posible que la incidencia real de la enfermedad esté subestimada, ya que el método utilizado para la detección sistemática no siempre identifica todos los casos de DBTG. Las otras limitaciones mencionadas incluyen el hecho de que no se contara con registros de glucosuria y que, por la forma utilizada para clasificar el origen étnico según el país de nacimiento, no se pudo aislar a las pacientes nacidas en Australia que no pertenecían a la raza blanca del grupo clasificado como australiano, lo cual limita la interpretación de los datos en relación con el grupo étnico.

Por último, se menciona que la utilidad de las normativas actuales depende de las características de la población considerada. Si los criterios diagnósticos para DBTG deben ser revisados, tal como se ha señalado recientemente, las recomendaciones para la aplicación de detección sistemática en esta enfermedad también deben ser determinadas, así como debería reconsiderarse la utilidad de la detección sistemática universal.

Conclusión

El estudio define los factores predictivos más relevantes para DBTG en un país desarrollado (es decir, antecedentes de DBTG, edad materna avanzada y alto IMC). A pesar de que la incidencia de esta entidad se encuentra en aumento, aún no existe un consenso internacional para los programas de detección sistemática; a su vez, las pautas actuales han demostrado tener diferentes niveles de desempeño. Aparentemente, no hay una estrategia ideal, por lo que deben tenerse en cuenta las condiciones de cada ámbito en particular a la hora de decidir qué pacientes evaluar. La información derivada del presente ensayo puede ser utilizada como guía por los profesionales de la salud para asesorar a las embarazadas acerca del riesgo de padecer DBTG sobre la base de factores de riesgo individuales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123151

5 - Levantar Peso en las Mujeres con Riesgo de Linfedema Asociado con el Cáncer de Mama. Estudio Aleatorizado

Schmitz K, Ahmed R, Chittams J

University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, EE.UU.; University of Minnesota Medical School, Mineápolis, EE.UU.

[*Weight Lifting for Women at Risk for Breast Cancer-Related Lymphedema*]

JAMA 304(24):2699-2705, Dic 2010

En las mujeres que han sido operadas por cáncer de mama, un programa de actividad física que consiste en el aumento progresivo de la resistencia no aumenta el riesgo de linfedema. Más aún, en las enfermas con un mayor riesgo de linfedema (por haber sido sometidas a la extracción de 5 ganglios axilares o más), la intervención reduciría en un 70% la probabilidad de aparición de linfedema.

El linfedema del brazo es una complicación habitual en las mujeres sometidas a cirugía por cáncer de mama; el trastorno ocasiona un deterioro significativo de la calidad de vida y


deterioro funcional. El linfedema sigue siendo frecuente a pesar de las intervenciones axilares más conservadoras, gracias a la biopsia del ganglio centinela. Sin embargo, alrededor de un tercio de las pacientes con cáncer de mama requieren la disección axilar total, un procedimiento que se asocia con linfedema en el 13% al 47% de los casos. Por su parte, entre el 5% y el 7% de las pacientes sometidas sólo a biopsia del ganglio centinela también presentan linfedema.

Las pacientes con riesgo de presentar linfedema modifican o limitan sus actividades, por temor y porque suelen ser aconsejadas para que eviten levantar objetos pesados con el brazo afectado. Paradójicamente, sin embargo, la utilización incorrecta de la extremidad aumenta el riesgo de linfedema y las precauciones excesivas pueden comprometer la recuperación física y motivar la pérdida del trabajo. La actividad física en general reduce la recurrencia tumoral y mejora la supervivencia. En un estudio previo, los autores no encontraron indicios que avalen el concepto de que el levantar peso en forma progresiva se asocia con un mayor riesgo de linfedema; sin embargo, el trabajo tuvo un seguimiento breve. El *Physical Activity and Lymphedema* (PAL) tuvo por finalidad determinar la seguridad del ejercicio en las mujeres con un mayor riesgo de presentar linfedema. Las participantes fueron asignadas a la intervención con un programa específico que incluyó el aumento progresivo de la resistencia en el brazo afectado (grupo de intervención [GI]) o a ninguna intervención (grupo control [GC]). En un trabajo anterior los autores comunicaron los resultados del primer objetivo primario que fue determinar el efecto de la intervención sobre el agravamiento del linfedema. En el presente trabajo, los expertos refieren los resultados del segundo criterio primario de valoración: incidencia de linfedema en asociación con cargar peso en un subgrupo diferente de pacientes del PAL.

Pacientes y métodos

Entre 2005 y 2007 fueron reclutadas en Filadelfia enfermas con cáncer de mama y con riesgo de presentar linfedema. Después de la valoración basal para detectar la presencia de linfedema, las pacientes fueron asignadas al primer subestudio (agravamiento del linfedema) o a la presente investigación, cuya finalidad fue determinar la incidencia de linfedema en asociación con cargar peso. Sólo se incluyeron enfermas con antecedente de cáncer de mama unilateral no metastásico entre 1 y 5 años antes del estudio, con un índice de masa corporal (IMC) de 50 kg/m² o menos, sin cáncer en el momento del ensayo, con extirpación de por lo menos dos ganglios axilares y sin linfedema previo o en el momento del estudio. El linfedema se definió en presencia de una diferencia de volumen entre ambos brazos de por lo menos un 10% (volumetría acuosa) o por los hallazgos clínicos compatibles (*Common Toxicity Criteria*). En las pacientes con presunción de linfedema, el diagnóstico final lo estableció un kinesiólogo especializado. En la aleatorización se tuvieron en cuenta diversos factores, de forma tal que los grupos fuesen homogéneos en términos de la distribución por edad (< 54 años o ≥ 54 años), número de ganglios extirpados (< 6 o ≥ 6), obesidad (IMC < 30 o ≥ 30 kg/m²) y antecedente de radioterapia.

Las participantes asignadas al GI acudieron a un gimnasio comunitario, cercano a su domicilio. Durante las primeras 13 semanas, las pacientes recibieron instrucciones dos veces por semana para practicar los ejercicios en forma segura; las sesiones abarcaron grupos de 2 a 6 enfermas, asesoradas por entrenadores especializados. Las mujeres efectuaron ejercicios con la parte superior e inferior del cuerpo con pesas o aparatos de resistencia, según cada centro. A partir de la semana 13, las enfermas continuaron con el programa, pero sin supervisión. La carga de cada ejercicio

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

se incrementó paulatinamente; las participantes asignadas al GC no modificaron el nivel basal de carga. Los terapeutas recibieron un entrenamiento especial de tres días sobre la prevención, el tratamiento y los síntomas del linfedema. Todas las pacientes que presentaron linfedema durante la investigación recibieron mangas de compresión que debían utilizar durante las sesiones de actividad física. Los síntomas se controlaron semanalmente y una vez por mes se valoraron los cambios en la circunferencia y en la volumetría del brazo. Las participantes también asistieron a sesiones educativas de una hora, según los parámetros de la *National Lymphedema Network*.

Las mediciones se realizaron al inicio y a los 12 meses. Se tuvieron en cuenta el subtipo anatomopatológico del cáncer, el tratamiento recibido, la cantidad de ganglios extirpados, los parámetros antropométricos y los resultados de la densitometría (porcentaje de masa grasa). Las pacientes completaron el *Physical Activity Questionnaire* que permitió conocer la actividad física que realizaron fuera del programa y el *Diet History Questionnaire*. El parámetro primario de análisis fue la aparición de linfedema: aumento del 5% o más del edema del brazo, según la diferencia en el volumen de agua entre ambas extremidades, a los 12 meses. También se aplicó el sistema *Common Toxicity Criteria*, que considera los cambios en el tono y en la textura tisular y los síntomas. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de Fisher o de Wilcoxon. Se efectuaron análisis de sensibilidad con la exclusión de las pacientes que abandonaron el protocolo por diversos motivos y según el número de ganglios extirpados. Los autores señalan que el estudio PAL incluyó dos comparaciones principales y valoró dos variables evolutivas en dos subgrupos independientes de pacientes: mujeres con linfedema al inicio del estudio y enfermas sin linfedema basal. Cada subestudio tuvo por propósito demostrar la seguridad de la intervención específica.

Resultados

Fueron evaluadas 154 participantes del PAL con riesgo de presentar linfedema; el 4.5% tenía cáncer recurrente y el 8.4% no cumplió el seguimiento. Las mujeres tenían entre 36 y 75 años. El número de ganglios extirpados estuvo entre 2 y 26 con un promedio de 8 en el GI y de 9 en el GC. En 94 pacientes se extirparon al menos 5 ganglios. La diferencia de volumen entre los brazos estuvo entre -11% y 13%, con un promedio de 0.13% y -0.27% en el GI y en el GC, respectivamente.

Las pacientes asignadas al GI adquirieron más fuerza que las enfermas del GC; además en las primeras se registró un menor porcentaje de grasa corporal a los 12 meses. No se registraron diferencias importantes entre los grupos en la actividad física realizada fuera del programa o en la dieta.

El 17% (13 de 75) de las pacientes del GC y el 11% (8 de 72) de las enfermas del GI presentaron un aumento del 5% o más en la diferencia de volumen entre los brazos, a lo largo de los 12 meses del estudio (diferencia de la incidencia acumulada [DIA] de -6%; intervalo de confianza [IC] del 95%, -17.2% a 5.2%, p para equivalencia = 0.04; cociente de incidencia acumulada [CIA], 0.64, IC 95: 0.28-1.45, $p = 0.003$).

Entre las 134 mujeres con riesgo de linfedema que no presentaron recurrencia del tumor y que continuaron todo el seguimiento se detectaron cuatro casos de linfedema diagnosticado clínicamente: uno en el GI y tres casos en el GC, con un CIA de 0.34 (IC 95%: 0.04-3.22, $p = 0.12$). Los análisis de sensibilidad que consideraron que todas las mujeres que abandonaron el protocolo tuvieron linfedema o que ninguna presentó la complicación mostraron los mismos resultados, sin diferencias significativas en la frecuencia o en la intensidad

de los síntomas entre los grupos. En el análisis de sensibilidad que abarcó las pacientes sometidas a la extirpación de cinco ganglios axilares o más, el 7% y el 22% de las participantes del GI y del GC, respectivamente, tuvieron un aumento del 5% o mayor en la diferencia de volumen entre los brazos (DIA de -15%, IC 95%: -18.6% a -11.4%; $p = 0.003$, y CIA, 0.30, IC 95%: 0.09-1.0, $p = 0.001$). No se registraron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de linfedema definido clínicamente en dicho análisis.

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que las mujeres operadas por cáncer de mama que realizan un programa progresivo durante 1 año para cargar peso tienen menor riesgo de presentar linfedema respecto de las mujeres que no realizan dicha intervención. Los autores señalan que la mayoría de las mujeres que sobreviven a un cáncer de mama no tienen linfedema; aun así modifican la utilización de sus brazos y de la parte superior del cuerpo. En opinión de los expertos, las observaciones obtenidas en esta oportunidad podrían ser de gran ayuda a la hora de asesorar a las enfermas, en términos de la seguridad de retomar las actividades y de comenzar un programa progresivo para cargar peso. El beneficio del ejercicio no sólo se refleja en una menor incidencia de linfedema sino también en una mejor capacidad de respuesta frente a la inflamación, la infección y el daño en general mediante las adaptaciones graduales de la masa muscular, de las demandas metabólicas de los tejidos y de la microcirculación, por la reducción del estrés oxidativo y por la mejoría de la inflamación.

Los resultados de los trabajos previos han sido similares a los obtenidos en esta ocasión; sin embargo, añaden los autores, todos abarcaron un menor número de pacientes y tuvieron un seguimiento más corto. Más aún, en algunos, el linfedema fue un criterio secundario de valoración. En opinión de los expertos, la investigación demuestra por primera vez con suficiente poder estadístico que el cargar peso en forma progresiva no aumenta el riesgo de linfedema; además, el riesgo se redujo considerablemente en las pacientes de riesgo más elevado por haber sido sometidas a la extirpación de cinco ganglios o más. El amplio número de participantes, la diversidad étnica de las pacientes, el porcentaje mínimo de abandono (8.4%) y la intervención prolongada fueron algunas ventajas importantes del estudio.

Durante las primeras 13 semanas, las mujeres asignadas al GI fueron supervisadas para que realizaran los ejercicios en la forma apropiada y para que aumentaran la resistencia paulatinamente. Todas las pacientes iniciaron el entrenamiento a una carga baja de 1 o 2 libras y la incrementaron lentamente, según los síntomas. El programa se creó sobre la base de las pautas establecidas por la *National Lymphedema Network* y el *American College of Sports Medicine*.

En conclusión, los hallazgos eliminan el temor de que el aumento progresivo de la actividad física aumenta el riesgo de linfedema en las pacientes operadas por cáncer de mama. Más aún, en el subgrupo sometido a la extirpación de cinco ganglios axilares o más, el entrenamiento progresivo redujo en un 70% la probabilidad de linfedema, en comparación con el GC. No se encontraron diferencias en la incidencia de linfedema definido clínicamente o en los síntomas entre los grupos, en la totalidad de la cohorte o en el subgrupo con riesgo más alto. Los expertos recalcan que el objetivo primario del estudio fue establecer la seguridad de este abordaje y no demostrar su superioridad respecto del GC de manera tal que se requieran trabajos adicionales.



6 - Los Resultados Obstétricos luego de la Pesquisa Genética Anterior a la Implantación en Parejas con Abortos Recurrentes No Explicados: Revisión Sistemática de la Mejor Información Disponible

Musters A, Repping S, Goddijn M y colaboradores

University of Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos

[Pregnancy Outcome after Preimplantation Genetic Screening or Natural Conception in Couples with Unexplained Recurrent Miscarriage: A Systematic Review of the Best Available Evidence]

Fertility and Sterility 95(5):2153-2157, Abr 2011

El aborto recurrente es una situación frustrante para la pareja y el médico y por estos motivos se propuso que la pesquisa genética previa a la implantación permitiría la detección de aneuploidias. En este trabajo de revisión, los autores evaluaron los nacimientos y los abortos ocurridos luego de la realización de la pesquisa genética frente a la concepción natural.

El aborto recurrente (AR) se define cuando se producen dos o más abortos sin causa justificada, y lo sufre el 5% de las parejas. Se considera que sería posible identificar el factor etiológico hasta en la mitad de los casos. La falta de diagnóstico es una situación frustrante para la pareja y el médico, ya que tampoco hay un tratamiento eficaz. Por estos motivos se propuso que la pesquisa genética previa a la implantación (PGPI) permitiría la detección de aneuploidias como causa de los AR.

En esta revisión, los autores evaluaron los nacimientos y los abortos ocurridos luego de la realización de la PGPI frente a la concepción natural. No obstante, advierten que no existen estudios controlados y aleatorizados sobre este tópico. La PGPI se efectúa con mayor frecuencia en Europa, si bien no existen recomendaciones acerca de su indicación en las parejas con AR. Por otra parte, la *American Society of Reproductive Medicine* no avala su uso.

Métodos

Los investigadores diseñaron una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Embase y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* con las siguientes palabras clave: aborto recurrente, pesquisa genética previa a la implantación, concepción natural, índice de nacidos vivos y tasa de abortos. Se buscaron trabajos controlados y aleatorizados, y comparativos; en caso de no hallarse estudios de cohorte o aleatorizados sobre otras intervenciones investigadas. Para los trabajos realizados sobre concepción natural sólo se seleccionaron los efectuados sobre mujeres no embarazadas. Los resultados valorados fueron el índice de nacidos vivos (porcentaje de parejas cuyos embarazos culminaron en el nacimiento de un niño vivo) y la tasa de abortos por pareja.

En primer lugar la búsqueda se hizo sobre los títulos y luego se examinaron las referencias de los trabajos seleccionados, las revisiones y los libros de resúmenes de los congresos de la *American Society of Reproductive Medicine* y la *European Society of Human Reproduction and Embryology*. La revisión final la efectuaron dos profesionales independientes, por consenso.

Resultados

No se hallaron ensayos controlados y aleatorizados ni estudios comparativos no aleatorizados entre quienes se sometieron a PGPI frente a quienes concibieron en forma natural. De 196 trabajos elegidos sobre AR no explicado y PGPI, sólo se incluyó la información de cuatro estudios, los que en conjunto incluyeron 181 parejas. La media de abortos previos osciló entre 2.8 y 4.7 y la media de la edad materna entre 35.4 y 37.6 años. Las biopsias de los embriones se realizaron al tercer día del desarrollo, sobre 1 o 2 blastómeros. Se transfirieron entre 1 y 5 embriones. El índice de nacidos vivos por pareja fue entre 19% y 46%, con una media de 35%, y la tasa de abortos fue entre 0% y 10%, con una media de 9%. Los siete estudios hallados acerca de concepción natural en las parejas con AR sometidas a otros procedimientos diferentes de la PGPI incluyeron 261 parejas. La cantidad promedio de abortos previos fue entre 3.0 y 5.6 y la edad materna promedio entre 25.1 y 34.6 años. El índice de nacidos vivos fue entre 11% y 61% (media 41%; mediana 36%), y la tasa de abortos entre 14% y 52% por pareja, con una media de 28% y una mediana de 25%.

Discusión y conclusiones

En primer lugar, los investigadores advierten que la calidad de la información disponible es baja debido a que se incluyeron estudios observacionales, con muestras pequeñas y considerable heterogeneidad entre ellos. Los investigadores advierten que dada la heterogeneidad de los estudios incluidos no se pudo realizar un metanálisis y por ello sólo presentaron la información, y destacan la necesidad de evaluar la PGPI mediante ensayos aleatorizados y controlados.

Los autores concluyen, sobre la base de la información disponible, que los índices de nacidos vivos en ambos grupos son similares y que la tasa de abortos luego de la PGPI es baja.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123148

7- Repercusión del Procedimiento de Obturación Vaginal Libre de Tensión sobre la Función Sexual de las Mujeres con Incontinencia Urinaria de Esfuerzo

Xu Y, Song Y, Huang H

Clinical Department of Fuzhou General Hospital, Fuzhou, China

[Impact of the Tension-Free Vaginal Tape Obturator Procedure on Sexual Function in Women with Stress Urinary Incontinence]

International Journal of Gynecology & Obstetrics 112(3):187-189, Mar 2011

La terapia de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante la colocación de bandas vaginales sin tensión por la vía del obturador no parece asociarse con cambios en la función sexual femenina a los 6 meses del procedimiento.

La incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) es una afección que compromete la calidad de vida relacionada con la salud. La IUE se vincula con repercusiones negativas en el bienestar social, laboral, doméstico, psicológico, físico y sexual; se estima que hasta el 50% de las mujeres con IUE o síntomas urinarios padecen disfunción sexual femenina (DSF).

La seguridad y la eficacia de los procedimientos no invasivos para la terapia de la incontinencia por medio de la vía del obturador parecen alcanzar niveles similares a los descritos

para la vía retropúbica a corto plazo. Se postula que los efectos potenciales de estas estrategias sobre la función sexual podrían constituir una herramienta para establecer una decisión para optar por uno u otro recurso. Sin embargo, en pocos ensayos se ha evaluado la repercusión de estos tratamientos sobre la función sexual. En algunos trabajos se estudió el efecto de las bandas vaginales sin tensión (BVST) sobre la sexualidad, si bien los resultados fueron contradictorios. Asimismo, no se dispone de datos acerca de la función sexual femenina después de un procedimiento de BVST implantado por la vía del obturador (BVST-O). En el presente análisis, se presentan los resultados de una evaluación prospectiva de la función sexual en mujeres con IUE que requirieron terapia con BVST-O.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio a simple ciego, en el cual participaron mujeres con IUE a quienes se les practicó, bajo anestesia raquídea, la colocación de BVST-O por parte de un único operador. Se excluyó a las pacientes con hiperactividad del detrusor, incontinencia mixta, alteraciones psiquiátricas o prolapso de órganos pelvianos. Antes del procedimiento quirúrgico y a los 6 meses de la cirugía, las participantes completaron la versión en chino del cuestionario *Female Sexual Function Index* (FSFI). Por otra parte, se agregó una pregunta acerca de la presencia de incontinencia urinaria durante la actividad sexual. En las pacientes que no se encontraban sexualmente activas, se indagó acerca de los motivos de la inactividad, aunque fueron excluidas del análisis final.

Los autores señalan que la escala FSFI es un cuestionario de 19 ítems en los cuales se evalúan seis dominios relacionados con la función sexual: deseo (2 a 10 puntos), excitación (0 a 20 puntos), lubricación (0 a 20 puntos), orgasmo (0 a 15 puntos), satisfacción (2 a 15 puntos) y dolor durante el acto sexual (0 a 15 puntos). La puntuación final se obtiene mediante la suma de todos los dominios, la cual se multiplica un factor de corrección para cada uno de los dominios (0.6 para el deseo, 0.3 para excitación y lubricación, 0.4 para los restantes ítems). El valor final oscila entre 2 y 36 unidades; los valores más altos se asocian con mejor función sexual.

Todos los datos reunidos se compararon mediante pruebas estadísticas específicas y se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se implantaron las BVST-O en 70 mujeres, de las cuales el 84.3% ($n = 59$) eran sexualmente activas. Un total de cuatro integrantes de este subgrupo no continuaron el seguimiento, por lo cual el análisis final se completó sobre un total de 55 participantes. La media de edad se calculó en 49.13 ± 4.73 años; mientras que 19 mujeres eran menopáusicas.

De acuerdo con los expertos, los puntajes del FSFI para los dominios del deseo y la excitación se incrementaron en 7 (12.7%) y 9 (16.4%) pacientes, en el mismo orden, mientras que no se modificaron en 44 (80.0%) y 40 (72.7%) de los casos. Por otra parte, estas puntuaciones se redujeron en 4 (7.3%) y 6 (10.9%) mujeres, en orden respectivo. La distribución para los restantes dominios se consideró similar.

En otro orden, la puntuación total de la escala FSFI se incrementó en el 56.4% de las pacientes ($n = 31$); no se observaron cambios en el 16.4% de las participantes ($n = 9$) y se verificó una reducción del puntaje en el 27.3% restante ($n = 15$). No se identificaron nuevos casos de dispareunia o pérdida de la libido tras la inserción de las BVST-O. En este grupo de mujeres sexualmente activas, un total de 12 participantes (21.8%) manifestó incontinencia urinaria durante la actividad sexual; no obstante, en once casos se constató

la eliminación de este síntoma tras la resolución de la IUE. En este subgrupo de once mujeres, la proporción de casos de mejoría o estabilidad de la función sexual se calculó en 54.5% y 45.5%, en orden respectivo, sin observarse casos de deterioro funcional.

En este contexto, los expertos señalan que la media del puntaje total de la escala FSFI en las etapas previa y posterior a la cirugía de la IUE fue de 19.98 ± 1.00 puntos y 20.10 ± 0.95 puntos, en ese orden ($p = 0.443$). Si bien el puntaje de cada dominio se elevó en forma leve después del procedimiento quirúrgico, los cambios no alcanzaron niveles de significación estadística.

Discusión

Los investigadores recuerdan que la sexualidad desempeña un papel relevante en la vida de los individuos; de este modo, las DSF constituyen afecciones que generan repercusiones en la calidad de vida relacionada con la salud. Entre las causas por las cuales la IUE se relaciona con las DSF se citan los factores psicológicos (menor confianza en sí mismas, preocupación por la humedad o el olor) y orgánicos (prolapso genital, relajación vaginal, neuropatía del perineo).

La IUE puede tratarse por medio de las BVST-O, que consiste en la inserción de un elemento suspensor a través del obturador, como una variante de las BVST convencional. Se mencionan las BVST-O como un recurso seguro, simple y eficaz para el tratamiento de la IUE. Se señala que, en el presente análisis, se comprobaron leves mejorías de los puntajes globales y por cada dominio del FSFI, si bien se admite que estas modificaciones no alcanzaron niveles de significación estadística. Estos resultados difieren de las conclusiones de otros estudios previos, en los cuales se emplearon otras escalas o el número de participantes era menor.

Se destaca que los efectos de la inserción de este dispositivo sobre el flujo sanguíneo hacia el clítoris y la pared anterior de la vagina pueden diferir en función de la vía de colocación, ya sea a través del obturador o bien con técnica retropúbica. En informes previos, se ha observado que la vía del obturador parece asociarse con mayor incidencia de dolor durante la actividad sexual, atribuido a lesiones vasculares o neurológicas de la pared anterior de la vagina. Sin embargo, en otros estudios se ha mencionado que esta vía de abordaje se asocia con una menor probabilidad de DSF posquirúrgica.

Asimismo, la incontinencia urinaria durante el coito es una complicación descrita entre el 10% y el 56% de las mujeres con incontinencia. Esta alteración se vincula con distintos factores mecánicos y no mecánicos, incluidas la penetración profunda, el aumento de la presión abdominal, el orgasmo y la estimulación del clítoris. En el presente análisis, más de la mitad de las mujeres que presentaban incontinencia durante el coito señalaron una optimización de la función sexual tras la eliminación de esta complicación. Sin embargo, el 45.5% de las pacientes en las cuales esta alteración se resolvió con las BVST-O no describieron modificaciones en su función sexual, por lo cual se postula que la resolución de la IUE no siempre se vincula con la mejoría completa de la funcionalidad de la esfera sexual, la cual depende de la interacción de variables físicas, biológicas, emocionales, sociales y de la vida de relación.

Aunque se reconocen las limitaciones metodológicas del modelo de análisis, los investigadores concluyen que la terapia con BVST-O no afecta la función sexual de forma global, si bien se requieren nuevos estudios con un mayor número de participantes para obtener conclusiones definitivas.



8 - Traquelectomía Vaginal Radical: Actualización sobre una Serie de 125 Casos y 106 Embarazos

Plante M, Gregoire J, Roy M y colaboradores

Laval University, Québec, Canadá

[The Vaginal Radical Trachelectomy: An Update of a Series of 125 Cases and 106 Pregnancies]

Gynecologic Oncology 121(2):290-297, May 2011

La preservación de la fertilidad es un componente de la calidad de vida de las personas jóvenes que padecen cáncer. En este trabajo analizan los resultados oncológicos y obstétricos de la traquelectomía radical, una técnica aceptada que permite la preservación de la función reproductiva.

La preservación de la fertilidad es un componente de la calidad de vida de las personas jóvenes que padecen cáncer, por lo que en la actualidad se le presta mayor atención a este tema. La *American Cancer Society* recomienda tratar este aspecto con los pacientes jóvenes antes de iniciar un tratamiento oncológico. La infertilidad vinculada con el cáncer se asocia con una elevada incidencia de depresión, estrés y disfunciones sexuales.

Se estima que cerca del 42% de los cánceres del cuello uterino (CCU) se diagnostican en las mujeres menores de 45 años. En el centro *Sloan-Kettering*, 40% de las mujeres con indicación de histerectomía podrían someterse a una traquelectomía vaginal radical (TVR) como también en los países en los que se realiza una pesquisa del CCU. Esto permite un diagnóstico precoz en mujeres fértiles que pueden estar interesadas en la preservación de la función reproductiva. La TVR es una modalidad aceptada para el tratamiento del cáncer de CCU en estas situaciones. Se observó una tasa de recurrencia < 5% con buenos resultados obstétricos. En este trabajo, los investigadores presentan la extensión de un trabajo previo en el que presentaron su experiencia terapéutica y obstétrica con esta modalidad terapéutica.

Pacientes y métodos

Los autores efectuaron un trabajo prospectivo en un hospital universitario de Canadá sobre una cohorte de 140 mujeres sometidas a TVR para el tratamiento de un CCU en estadio inicial. A todas las participantes se les había advertido que mediante la estadificación laparoscópica se podría decidir cambiar la táctica quirúrgica hacia una histerectomía vaginal radical si se producían hallazgos de diseminación de la enfermedad. En todos los casos se realizó el examen ginecológico y colposcópico, como también una resonancia magnética pelviana. Se confeccionó un registro de los antecedentes obstétricos con el objetivo de detectar causas potenciales de infertilidad. Se registraron las complicaciones y los resultados oncológicos. Se les recomendó a las pacientes esperar entre 6 y 12 meses para intentar embarazarse luego de la TVR. La información perinatal se obtuvo de las historias clínicas y de llamados telefónicos. A todas las mujeres se les efectuó cesárea. El análisis estadístico se hizo mediante las pruebas de *chi* cuadrado, Fischer, Mantel-Haenszel y las curvas de Kaplan-Meier. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

De la cohorte estudiada, 125 mujeres, cuya media de edad era de 31 años, fueron sometidas a TVR. Las tres cuartas partes eran nulíparas. La mayor parte de las participantes

(69%) tenían CCU en estadio IB1, y 21%, en estadio IA2, 5% presentaban estadio 1A1 pero con invasión vascular, y 2%, estadio IIA. El 41% de los tumores fueron de grado 1. Las variedades histológicas que se presentaron fueron el carcinoma escamoso en el 56% de los casos, adenocarcinoma en el 37%, y tumores adenoescamosos en el 7%. El 88.5% de las pacientes tenía lesiones < 2 cm y 29% presentaron invasión linfocelular. En el 73% de las sometidas a TVR el diagnóstico se había efectuado mediante conización o una escisión con asa diatérmica.

El 5.6% de las participantes sufrieron complicaciones intraoperatorias, de las que la mitad se debieron a la laparoscopia de estadificación. Se produjeron tres casos de complicaciones vinculadas con la TVR: dos lesiones de la vejiga y una hemorragia del parametrio. La tasa de recurrencias fue de 4.6% y la de mortalidad de 1.6%. La supervivencia libre de recurrencia fue de 95.8% al cabo de 5 años en el grupo de quienes se les pudo realizar la TVR y de 79% en quienes se tuvo que efectuar una histerectomía ($p = 0.001$). Las participantes que presentaron tumores de mayor grado, compromiso linfocelular y adenomegalias N2 tuvieron una mayor probabilidad de requerir una histerectomía. Además, la presencia de compromiso N2 se asoció en forma significativa con una mayor tasa de recurrencia.

El 13.5% de las mujeres presentaron inconvenientes con su fertilidad, de las que el 40% se debió al factor cervical. El 80% de las participantes lograron concebir, pero en su gran mayoría mediante técnicas de fertilización asistida. Cincuenta y ocho mujeres tuvieron 106 embarazos. Las tasas de abortos espontáneos fueron de 20% y 3% para el primer y segundo trimestre, respectivamente. Tres de cada cuatro embarazos que alcanzaron el tercer trimestre llegaron a término.

Discusión

La TVR es una intervención de baja morbilidad. Las metástasis ganglionares o de extensión locorregional llevaron a modificar el plan quirúrgico en 15 pacientes. Los factores predictivos de esta situación fueron la presencia de lesiones de grado 3, la invasión linfocelular y los ganglios N2 > 2 cm. Estas mujeres fueron tratadas con quimioterapia y radioterapia, con un pronóstico significativamente peor que las asignadas a TVR. Los autores consideran que es esencial estadificar mediante resonancia magnética y muestreo del ganglio centinela con congelación intraoperatoria para evitar una cirugía innecesaria, si bien pueden no detectarse las micrometástasis hasta en un 36% de los casos.

El índice de recurrencia fue de 4.8% con una mortalidad de 1.6% y una supervivencia libre de recurrencia de 96% al cabo de 5 años, lo que resulta comparable con otros trabajos, inclusive frente a la histerectomía radical. Tres de las mujeres con recurrencias tenían ganglios N2 > 2 cm, lo que resultó una asociación estadísticamente significativa, como también el tamaño tumoral. El papel de presencia de invasión linfocelular aún no fue esclarecido. Tampoco se asoció con la tasa de recurrencias la histología y el grado de la lesión. Una de las recurrencias apareció a los 6 años de la TVR, lo que remarca la importancia del seguimiento. El epitelio del canal endocervical remanente luego de la TVR podría infectarse con el virus del papiloma humano y desarrollar nuevamente la enfermedad. Una de las recurrencias tuvo lugar en una mujer en la que los márgenes no fueron óptimos; sin embargo, en 10 casos en los que el margen fue < 5 mm no hubo recurrencias, lo que es compatible con lo hallado en la bibliografía. Los investigadores consideran que las pacientes deben ser informadas acerca de los riesgos y los beneficios de efectuar

en estos casos un tratamiento adyuvante que pudiera comprometer su fertilidad.

El hallazgo intraoperatorio por congelación de las metástasis ganglionares contraindicó la TVR en 9 casos. El examen por congelación tiene una baja sensibilidad para la detección de las micrometástasis. En cinco casos, la detección fue en el examen histopatológico diferido, de las que dos mujeres se sometieron a tratamiento quimiorradiante y el resto optó por una modalidad conservadora. No hubo recurrencia en ningún caso, sin embargo el escaso volumen de la muestra les impide extraer conclusiones a los autores. La indicación de tratamiento adyuvante ante la presencia de una sola micrometástasis es un tópico controvertido ya que podría comprometer la fertilidad de forma definitiva. Seis participantes optaron por someterse a una histerectomía radical por motivos no oncológicos. Los investigadores no recomiendan efectuar la histerectomía en forma rutinaria y otros proponen efectuar una histerectomía parcial a las mujeres que desean embarazarse nuevamente.

Más de la mitad de las participantes tuvieron un embarazo luego de la TVR, 28% tuvieron dos embarazos, y el 21% tuvo tres. Los índices de abortos espontáneos fueron comparables a los de la población general. Más de la mitad de los embarazos llegaron a término, lo que también significa una menor morbilidad neonatal (4% en esta serie). De los 106 embarazos, 58 culminaron con el nacimiento de un niño sano. Estos resultados son mejores que los que constan en la bibliografía. De las muertes neonatales ocurridas, tres podrían vincularse con la TVR (corioamnionitis ascendente). No existe información acerca del manejo del embarazo en estas personas y suele realizarse sobre las bases del tratamiento habitual de la mujer con amenaza de parto pretérmino o ruptura prematura de membranas. Los autores no recomiendan ni el cese de las actividades ni la antibioterapia de rutina. En cambio, indican la realización de una cesárea transversal baja programada alrededor de la semana 37 de gestación debido a que la presencia de un cérvix corto, con cicatrices y próximo a las arterias uterinas podría provocar una hemorragia grave durante el parto vaginal. La estenosis cervical fue la causa más frecuente de infertilidad y se trató mediante dilataciones bajo anestesia general y la colocación de un catéter para mantener el orificio cervical permeable con el objeto de efectuar una inseminación artificial o la transferencia de un embrión concebido *in vitro*. Consideran que es un tema crítico la aparición de estenosis cervical luego de la TVR, sea ésta sintomática o no, ya que resulta difícil su evaluación.

Está demostrado que la quimioterapia neoadyuvante reduce el tamaño del CCU previo a la TVR. En esta serie, se efectuó en cuatro oportunidades y no se presentaron recurrencias. Tampoco surgieron alteraciones de la fertilidad en tres de esas mujeres. Se ha recomendado realizar la quimioterapia neoadyuvante en los CCU con N2 o con una infiltración > 50% del estroma. Los autores creen que este abordaje es mejor en virtud de la morbilidad asociada con la radioterapia posoperatoria cuando se efectúa sobre lesiones mayores.

La traquelectomía por vía abdominal permitiría la extirpación más amplia de los parametrios. No obstante, en estos trabajos, casi la mitad de las mujeres recibieron radioterapia adyuvante, lo que no concuerda con el concepto de preservación de la fertilidad. El sacrificio de las arterias uterinas durante el abordaje abdominal podría comprometer la fertilidad. Los datos acerca de los resultados obstétricos luego de la traquelectomía abdominal son escasos. Se comunicó un índice de embarazos de 13%, frente a 55% de la TVR.

Conclusiones

La TVR es un procedimiento que ofrece seguridad oncológica en casos bien seleccionados con CCU en estadio inicial. La presencia del compromiso ganglionar N2 estaría asociada con una mayor incidencia de recurrencia local. Además, esta técnica tiene excelentes resultados sobre la fertilidad de la paciente.



+ Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/123095



+ Información adicional en www.sicssalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Novedades seleccionadas

9 - Consideraciones acerca del Mecanismo de Acción de las Píldoras Anticonceptivas de Emergencia

Mozzanega B, Cosmi E

Gynecological Endocrinology 27(6):439-442, Jun 2011

El mecanismo mediante el cual las píldoras anticonceptivas de emergencia (PAE) previenen el embarazo es controvertido. Según lo sugerido por los organismos de regulación internacional, este tipo de fármacos debería actuar retrasando o evitando la ovulación, únicamente.

De acuerdo con lo publicado en la literatura médica, el interrogante acerca de cómo actúan las PAE continúa siendo motivo de controversias. Según las opiniones publicadas por los organismos de regulación internacional, estos medicamentos intervienen retrasando o evitando la ovulación, por lo que se desechan otros posibles mecanismos. Este efecto se consigue mediante la inhibición de la secreción de la hormona luteinizante. Por lo tanto, se deja sobreentendido que las PAE no previenen la implantación embrionaria. Tampoco se comprobó que dichos medicamentos ejerzan alguna acción sobre el funcionamiento de los espermatozoides. Esta intervención es útil para evitar un embarazo en caso de existir intercambio sexual sin protección durante el período preovulatorio fértil, el cual dura entre 4 y 5 días y finaliza con la ovulación, pero se extiende 48 horas más.

Las PAE impiden la ovulación mediante la inhibición de la hormona luteinizante, de este modo se detiene el proceso de maduración de los folículos y la posterior liberación del óvulo. La información que apoya este hecho se basa en estudios que investigaron la carga hormonal mediante análisis de orina y análisis plasmático. En todos los casos, las participantes eran mujeres sanas con ciclos menstruales regulares. En una de las investigaciones citadas se observó que si bien la PAE inhibía el pico de hormona luteinizante, tanto la duración del ciclo como los niveles de pregnadiol-glucuronida permanecieron sin variaciones. Mientras que el endometrio se mantuvo normal en tres mujeres, en dos casos se encontraba fuera de fase y en un caso se encontraba insuficiente. En otro estudio publicado se evaluó el efecto de la medicación en 58 mujeres, durante tres momentos diferentes de crecimiento folicular. Se aplicó la medicación en 2 dosis diferentes y un medicamento placebo. Se empleó la técnica de ultrasonido intravaginal para la evaluación del folículo y la detección de su ruptura. A su vez se tomaron muestras de orina y sangre para su posterior análisis. Llamativamente, entre las participantes que recibieron el placebo, sólo un 59% ovuló con normalidad, no obstante presentar ciclos regulares. Los casos que recibieron la medicación presentaron interrupción del proceso ovulatorio en el 82% de las veces. Una de las observaciones realizadas en este estudio es el hecho de que el tiempo en que tarda en destruirse el folículo es variable, en estos casos fue entre 4 y 10 días. Es probable que la ovulación no pueda ser evitada en forma segura, esto es más evidente en el caso de que el folículo mayor sea más grande, incrementándose la probabilidad de ovulación y fertilización.

Teniendo en cuenta que en algunos casos la medicación no impide la ovulación, pero sí genera un estado endometrial inadecuado para la fase del ciclo, podría inferirse que el bloqueo de la implantación es otro mecanismo de acción de las PAE. Sin embargo, se han publicado dos investigaciones que sostienen que la administración de PAE en mujeres sanas con ciclos regulares no inhibió la implantación endometrial de blastocitos humanos *in vitro*, ni la aparición de factores de recepción endometrial regulados por la progesterona. Por lo tanto, este mecanismo de acción continúa siendo motivo de discusión. En cuanto al efecto de las PAE sobre el estado del moco cervical y los espermatozoides, varios estudios niegan la posibilidad de una alteración de las condiciones necesarias para que se produzca fecundación. Incluso se ha encontrado la presencia de espermatozoides vivos en el tracto vaginal 30 a 60 horas posteriores al coito en mujeres que habían recibido la medicación con 24 horas de antelación.

La inhibición de la ovulación pareciera ser el mecanismo de acción principal mediante el cual las PAE previenen el embarazo. Sin embargo, algunos autores postulan la posibilidad de una inhibición en la implantación por alteración de las condiciones endometriales.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/insic.php/123101

10 - Resultados del Asesoramiento Previo al Embarazo en Mujeres con Diabetes Pregestacional


Anwar A, Salih A, Lindow S y colaboradores

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 155(2):137-139, Abr 2011

El efecto de las recomendaciones a las embarazadas con diabetes gestacional es evidente, ya que se observa un cambio favorable en varios factores representativos del estado de salud general.

La diabetes gestacional se presenta en el 2% al 5% de los embarazos; esta entidad se asocia con un incremento en el riesgo de complicaciones, tanto para la madre como para el feto en desarrollo. En un estudio descriptivo realizado recientemente, se encontró que las mujeres con diabetes presentaban un incremento en el riesgo de resultados adversos en el embarazo, en comparación con la población general. La probabilidad de tener un niño mortinato resultó 5 veces mayor en el caso de presencia de diabetes gestacional, así como la mortalidad perinatal fue 3 veces mayor y la incidencia de malformación fetal fue 2 veces mayor. Por lo tanto, se considera que en las embarazadas con diabetes preexistente es fundamental llevar a cabo una intervención de cuidados multidisciplinarios para mejorar los resultados. Existen pruebas de que el acompañamiento de las mujeres diabéticas durante el embarazo resulta beneficioso en varios aspectos. Sin embargo, sólo el 34.5% de las embarazadas con diabetes recibieron recomendaciones durante la etapa previa. Incluso sólo un tercio de estas mujeres cuentan con un control de la glucemia a largo plazo durante los 6 meses anteriores al embarazo, y menos de la mitad realizan terapia preventiva con ácido fólico.

Algunos autores afirman que por el solo hecho de asistir a un centro de cuidados para el embarazo, el riesgo de

 Información adicional en www.sicisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

malformaciones congénitas disminuye significativamente. Es probable que estas mujeres tengan mayor conciencia de su enfermedad, así como una mayor voluntad de mejorar su situación. Hasta el momento no se han establecido registros acerca del efecto de este tipo de intervención. En este trabajo se realizó un análisis del estado de salud de mujeres que ingresan a un centro de cuidados para la diabetes, en comparación con su estado al momento de comenzar el embarazo.

Con este fin se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el que fueron incluidas las mujeres con diabetes que asistieron a un centro de cuidados para la preparación de su embarazo, y que luego quedaron embarazadas, entre 1997 y 2007. Se compararon los registros obtenidos en la visita de ingreso al centro asistencial, y la primera visita en el período de gravedad. Se obtuvieron datos demográficos, los antecedentes de control y de complicaciones asociadas con la diabetes, la medicación actual, el peso y la altura, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la utilización de métodos anticonceptivos.

Fueron reclutadas 57 mujeres. Se observó que hubo una optimización en el control de la diabetes con una reducción significativa del nivel de HbA_{1c} comparando los dos momentos considerados (7.5% y 8.8%, respectivamente). La evaluación de complicaciones propias de la enfermedad (retinopatía y nefropatía) se encontraban al día en el momento de la visita por embarazo en el 80% de las participantes. La alteración en el régimen de administración de insulina fue detectado en una de cada cinco mujeres, mientras que la casi totalidad refirió haber comenzado con la ingesta de ácido fólico. Sin embargo, no se consiguió disminuir el número de fumadoras durante el período considerado. Es probable que la comparación de estos resultados con los observados en mujeres con diabetes que no realizan este tipo de intervenciones se encuentre sesgado, ya que el primer grupo probablemente presente un mayor grado de interés por su salud, así como un mayor nivel de preparación académica.

La asistencia a un centro de cuidados para mujeres con diabetes que desean prepararse para el embarazo resulta beneficiosa y consigue un mejor control de los aspectos de salud relacionados con la enfermedad.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/insic.php/123140

11 - Describen la Asociación entre la Obesidad y la Hiperplasia Endometrial

Heller D, Mosquera C, Cracchiolo B y colaboradores

Journal of Reproductive Medicine 56(3-4):110-112, Mar 2011

En los Estados Unidos, el carcinoma de endometrio suele estar precedido por la hiperplasia endometrial. El riesgo de desarrollar la neoplasia es inferior al 5% en ausencia de atipia, pero se incrementa hasta alrededor de un 30% cuando hay hallazgos atípicos. La obesidad es el principal factor de riesgo modificable de la hiperplasia endometrial, y diversos trabajos revelaron que las mujeres con obesidad tienen un riesgo sustancialmente mayor de presentar cáncer de endometrio. Por el momento, se dispone de poca información sobre la relación entre la obesidad y la hiperplasia endometrial. En la presente investigación, los autores analizan si las enfermas con hiperplasia endometrial tienen un índice de masa corporal (IMC) más alto que las enfermas con sangrado uterino anormal y endometrio proliferativo.

El estudio tuvo un diseño retrospectivo; abarcó todas las pacientes sometidas a biopsia de endometrio entre 2001 y 2008. El grupo experimental incluyó a todas las mujeres con hiperplasia endometrial simple, compleja o atípica, mientras que el grupo control abarcó pacientes en quienes se tomaron muestras de endometrio por sangrado patológico y en quienes se efectuó el diagnóstico de endometrio proliferativo.

Se revisaron las historias clínicas para obtener información sobre la talla, el peso y la terapia hormonal. La distribución normal de los datos se determinó con pruebas de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se compararon con pruebas de Mann-Whitney.

El grupo experimental abarcó a 42 pacientes con endometrio hiperplásico, mientras que el grupo control estuvo formado por 103 enfermas con endometrio proliferativo. La mediana del IMC fue de 38 kg/m² y de 30 kg/m² en las mujeres con endometrio hiperplásico y con endometrio proliferativo, respectivamente ($p < 0.0001$). Cinco enfermas sólo presentaban hiperplasia simple en un pólipo; en las restantes 37 pacientes, la mediana del IMC fue de 38 kg/m², aun significativamente mayor que en el grupo control ($p < 0.0001$).

La mayoría de los casos de hemorragia uterina anormal obedece a la estimulación estrogénica sin oposición con progesterona. Por lo general, en estas enfermas las biopsias muestran endometrio no secretor, habitualmente con cambios proliferativos. La exposición hormonal sostenida se asocia con cambios endometriales que evolucionan hacia la hiperplasia y, ocasionalmente, al carcinoma.


La androstenediona producida por los ovarios se transforma en estrona en el tejido adiposo periférico. Los autores consideraron la hipótesis de que la mayor adiposidad podría asociarse con niveles más altos de estrógenos endógenos y, en consecuencia, con una mayor estimulación endometrial estrogénica sin oposición con progestágenos. Los hallazgos de esta investigación avalan dicha teoría.

La población de bajos recursos evaluada en la presente ocasión se caracterizaba por índices elevados de obesidad. De hecho, la mediana del IMC en el grupo control fue de 30 kg/m². Previamente, un grupo reveló una asociación similar entre la obesidad y la hiperplasia endometrial compleja o atípica en mujeres afiliadas a un plan de salud de Washington. En otra investigación se confirmó la asociación: un mayor IMC entre las pacientes con hiperplasia endometrial. En otro estudio, que abarcó mujeres obesas asintomáticas sometidas a biopsia del endometrio, el riesgo de hiperplasia endometrial y de cáncer fue sustancialmente mayor entre las enfermas posmenopáusicas con obesidad mórbida. Los resultados de un estudio sugirieron que la obesidad general se asocia con hiperplasia endometrial (compleja o atípica), mientras que la adiposidad limitada a la parte superior o inferior del cuerpo no elevaría el riesgo del trastorno.

Por el contrario, en un trabajo en mujeres con amenorrea anovulatoria idiopática o en asociación con el síndrome de ovarios poliquísticos no se observó la misma relación entre la hiperplasia endometrial y la obesidad. En cambio, la anovulación representó el principal factor de riesgo de obesidad.

La falta de información sobre el estado menopáusico de las pacientes es una de las principales limitaciones de la presente investigación. Aun así, los resultados sugieren que el IMC elevado se asociaría con hiperplasia endometrial en comparación con las mujeres con IMC más bajo y sangrado uterino anormal. Los autores concluyen que la observación es particularmente preocupante en las poblaciones en las cuales la obesidad es muy prevalente y debe ser especialmente

considerada por las autoridades de salud pública para la implementación de los exámenes ginecológicos de rutina.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123103

12 - Estudian la Evolución de la Radioterapia Intraquirúrgica en Mujeres con Cáncer de Mama Precoz Tratadas con Cirugía Mamaria Conservadora

Chua B, Henderson M, Milner A

ANZ Journal of Surgery 81(1/2):65-69, Ene 2011

En las mujeres con cáncer de mama precoz, la irradiación total de la mama (ITM) después de la cirugía conservadora es un componente del tratamiento. Diversos trabajos demostraron que la ITM posquirúrgica reduce significativamente el riesgo de recurrencia local y la mortalidad por cáncer de mama a los 15 años. En este contexto, la administración de una dosis adicional de radioterapia en el lecho tumoral es particularmente importante porque las recidivas locales por lo general se presentan en dicha localización. Sin embargo, para que el abordaje sea eficaz se debe determinar con precisión el volumen a irradiar. Este último por lo general incluye la cavidad del tumor primario y un margen difícil de definir. De hecho, la localización clínica mediante palpación, los hallazgos de la mamografía y los resultados quirúrgicos se asocian con omisiones en hasta el 80% de los casos. La tomografía computarizada no se asocia con ventajas sustanciales en este sentido ya que los resultados dependen mucho de la técnica quirúrgica aplicada y del intervalo entre la cirugía y el estudio de imágenes.

La radioterapia intraoperatoria (RIOP) permite irradiar el lecho tumoral bajo visualización directa con lo cual se reduce considerablemente el índice de error. En la presente investigación, los autores analizaron en forma prospectiva el índice de éxito (IE) y la toxicidad aguda de la RIOP, aplicada mediante una fuente de rayos X en miniatura con un haz de electrones, seguida de la ITM convencional en mujeres con cáncer de mama precoz sometidas a cirugía conservadora.

Fueron estudiadas mujeres de 18 años o más con carcinoma invasivo unifocal no metastásico de la mama de 3 cm o menos. Se excluyeron las pacientes con indicios clínicos o radiológicos de compromiso cutáneo o de invasión de la pared del tórax, como también las enfermas con lesiones ubicadas a menos de 5 mm de la superficie cutánea, en el ultrasonido.

En todas las pacientes se realizó una extirpación local amplia del tumor primario y cirugía axilar (biopsia del ganglio centinela o disección axilar). Todas las enfermas recibieron una dosis profiláctica de antibióticos por vía intravenosa en el momento de la anestesia. La RIOP se administró inmediatamente después de la resección del tumor primario, en el contexto de la cirugía. La ITM estándar se administró cuando el tumor primario se pudo eliminar y cuando se obtuvieron márgenes negativos ≥ 1 mm. La mastectomía fue una opción posible en las mujeres con tumores sin márgenes precisos. Algunas enfermas recibieron quimioterapia adyuvante antes de la ITM; la terapia endocrinológica comenzó antes de la ITM o después de ésta y se mantuvo por 5 años.

En el estudio se analizó la eficacia a corto plazo y el índice de complicaciones de la RIOP, administrada con el sistema

Intrabeam®, que emite radiación suave de hasta 50 kV en el tejido mamario adyacente. Según el tamaño de la cavidad se utilizaron aplicadores esféricos de diferente tamaño (1.5 a 5 cm). Los rayos X suaves, señalan los autores, se atenúan rápidamente en la mama, con lo cual se minimiza considerablemente el daño al tejido normal. Debido a que se requiere protección mínima, el procedimiento se puede realizar en el quirófano. En los tumores de la mama izquierda se adoptaron precauciones especiales para proteger el corazón y los vasos coronarios. La dosis de radiación fue de 5 gray (Gy), la cual se aplicó entre 10 y 30 minutos. La RIOP fue seguida por la ITM convencional, con una dosis total de 50 Gy en 25 fracciones: 2 Gy por día, 5 días por semana durante 5 semanas. Las enfermas fueron controladas en las semanas 2, 4 y 8 después de la RIOP.

Los criterios primarios de valoración consistieron en el IE y en la toxicidad asociadas con la RIOP; la evolución cosmética y el índice de control local fueron criterios secundarios de valoración (los resultados se comunican en otro estudio).

Se aplicaron métodos estadísticos descriptivos y pruebas de Fisher. Los IE se calcularon como el porcentaje de pacientes que completaron exitosamente el procedimiento; el objetivo fue lograr un IE superior al 90%. Se tuvieron en cuenta las complicaciones quirúrgicas agudas y los efectos adversos de la radiación: hematoma, infección, dermatitis y dolor. Los eventos agudos fueron aquellos que se produjeron en los primeros 90 días posteriores a la RIOP.

Entre 2003 y 2005 fueron reclutadas 60 enfermas; la mediana de edad y del tamaño tumoral fue de 57 años (39 a 83 años) y de 10 mm (1 a 35 mm), respectivamente. En 58 pacientes se efectuó la extirpación local amplia del tumor primario y se aplicó RIOP en la primera intervención. En una paciente, la lesión no pudo localizarse de manera tal que la cirugía y la radioterapia se interrumpieron. En la última enferma se realizó cirugía conservadora de la mama sin RIOP por fallas mecánicas del sistema. En 57 de las 58 pacientes se efectuaron procedimientos axilares: biopsia del ganglio centinela en 53 mujeres y biopsia más disección axilar inmediata en las cuatro pacientes restantes. Nueve enfermas fueron sometidas a una segunda intervención axilar, mamaria o combinada.

El 83% y 17% de las pacientes (n = 48 y 10, respectivamente) tenían carcinomas ductales invasivos y carcinomas lobulares invasivos, respectivamente. El tamaño del tumor primario fue de 13 mm (mediana; 4 a 62 mm). El 81% de las pacientes tuvo ganglios histológicamente negativos. Un total de 58 enfermas recibieron RIOP y 55 completaron los dos componentes del protocolo de radioterapia. Por lo tanto, los IE fueron del 97% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 89%-99%) para la RIOP y del 92% (IC 95%: 83%-97%) para la RIOP y la RMT, respectivamente. Ambos porcentajes fueron superiores al establecido de antemano, del 90%. Las 55 mujeres que completaron el protocolo de radioterapia iniciaron la ITM a las 6.7 semanas (mediana) luego de la RIOP.


Una mujer tuvo un hematoma importante y otra paciente presentó un absceso; ambas complicaciones graves de la cirugía motivaron el drenaje abierto; las dos pacientes se recuperaron sin problemas. Otras cuatro enfermas tuvieron toxicidad radiológica de grado 3 o 4 (dermatitis o dolor). Así, el índice de complicaciones quirúrgicas graves y de toxicidad radiológica aguda fue del 10% (6 de 58), inferior al preestablecido, del 15%. Una paciente con dermatitis por radiación de grado 3 presentó descamación posterior a la ITM pero se recuperó sin dificultad. Dos de las tres enfermas con dermatitis por radiación de grado 4 tuvieron necrosis de la piel; una de ellas presentó infección. Ambas enfermas

se recuperaron con tratamiento conservador. La última paciente con dermatitis de grado 4 presentó necrosis cutánea más amplia e infección; se recuperó con el tratamiento antimicrobiano.

Otras seis enfermas presentaron infección de la herida quirúrgica que motivó la administración de antibióticos; todas se recuperaron sin complicaciones. Después de una mediana de seguimiento de 21 meses (3 a 36 meses) no se registraron recurrencias ni fallecimientos.

Los hallazgos de la investigación indican que en las mujeres con cáncer de mama precoz, la RIOP y la ITM son factibles, con IE del 97% para la RIOP y del 92% para ambos procedimientos. Los resultados coinciden con los comunicados por otros profesionales en 185 mujeres del Reino Unido, Norteamérica, Australia, Alemania e Italia.

En el presente estudio, el índice de complicaciones quirúrgicas graves o de toxicidad aguda por radiación de grado 3 o 4 fue del 10%, inferior al umbral preestablecido, del 15%. Por lo tanto, añaden los autores, el protocolo se considera apto para ser aplicado en el futuro. Cabe destacar, sin embargo, que tres enfermas sometidas a RIOP presentaron necrosis cutánea y dos de ellas también tuvieron infección de la herida. Las tres mujeres se recuperaron por completo con tratamiento conservador y antibacterianos. A pesar de que las pacientes recibieron profilácticamente una dosis de antibióticos en el momento de la inducción de la anestesia general, una enferma presentó un absceso que debió ser drenado y otras seis mujeres tuvieron infección local que motivó el tratamiento farmacológico. Por lo tanto, el 15% de las pacientes (n = 9) tuvo infección de la herida quirúrgica. Aunque los resultados son muy alentadores, el protocolo todavía es pasible de mejorarse. Los resultados cosméticos, la toxicidad tardía por radiación y la evolución tumoral local (parámetros que se comunican en otro artículo) también deberán ser tenidos en cuenta, concluyen los autores.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123102

13 - Afirman que el Estrés Disminuye las Probabilidades de Concepción durante la Ventana Fértil

Buck Louis G, Lum K, Pyper C y colaboradores

Fertility and Sterility 95(7):2184-2189, Jun 2011

Existen diversos elementos que alteran la fertilidad femenina, entre ellos la obesidad, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Una de las medidas que sirve como parámetro es el tiempo para lograr el embarazo. Varios autores suponen que la merma en la fertilidad se debe a múltiples factores ambientales, por ejemplo, a cuestiones relacionadas con el estilo de vida. La edad materna, la duración de los ciclos menstruales, el número de partos y el uso de anticonceptivos orales son responsables de tan solo el 14% de las variaciones en el tiempo para lograr el embarazo.

El estrés psicosocial es uno de los supuestos factores que afectan la reproducción humana. Un estudio epidemiológico investigó a 430 parejas que buscaban el embarazo acerca del estrés psicosocial al que estaban expuestas durante el tiempo para lograr el embarazo o a lo largo de 6 ciclos menstruales. Durante los ciclos con los menores puntajes de estrés se logró una mayor probabilidad de embarazo que en aquellos ciclos con mayor estrés (16.5% contra 12.8%, respectivamente). Una gran limitación para determinar la influencia del estrés

sobre la fertilidad es la ausencia de un biomarcador específico. Sin embargo, la recomendación de reducir el estrés cuando se busca el embarazo sigue siendo común.

En este trabajo, los científicos intentaron encontrar un biomarcador de estrés que pueda relacionarse con las probabilidades diarias de concepción y, de este modo, ser un elemento útil en la planificación del embarazo.


Los autores diseñaron un ensayo prospectivo longitudinal para evaluar la relación entre el cortisol y la alfa-amilasa salivales y la fecundidad femenina, de acuerdo con la determinación del tiempo para lograr el embarazo y de la probabilidad de la concepción diaria específica durante la ventana fértil, ajustada según los supuestos determinantes de la fecundidad de la pareja. Se incluyeron a 374 mujeres de entre 18 y 40 años, con ciclos menstruales de entre 21 y 39 días de duración, que planeaban quedar embarazadas o lo venían intentando durante menos de 3 meses. Los criterios de exclusión fueron antecedentes de infertilidad, lactancia actual, uso de anticoncepción hormonal durante los últimos ciclos menstruales o utilización de anticonceptivos inyectables dentro del último año.

Las participantes recibieron diarios para registrar su menstruación, las relaciones sexuales en intervalos de 12 horas y diversas conductas acerca del estilo de vida (por ejemplo, tabaquismo y consumo de alcohol). Además, se les solicitó que analizaran su orina durante 20 días a partir del día 6, con un dispositivo que determinaba los niveles de estrona-3-glucurónido (E_3G) y hormona luteinizante (LH) durante el ciclo. Se les indicó analizar la orina los días posteriores al día en que debía comenzar la menstruación en busca de gonadotropina coriónica humana (GCH) para comprobar si se había producido la implantación. Por último, se les pidió a las participantes que recogieran muestras de saliva al despertarse el día 6 de cada ciclo, para estudiar las concentraciones de cortisol y alfa-amilasa.

Los investigadores midieron el tiempo para lograr el embarazo a partir del primer día de sangrado que figuraba en los diarios de las participantes, al cual consideraron como primer día de ciclo. Luego parearon las determinaciones de E_3G y LH para estimar el día de ovulación, calculado como el primer día de elevación de los niveles de LH. Los embarazos se definieron de acuerdo con la positividad de las pruebas caseras.

Del total de 374 mujeres reclutadas, los autores pudieron estudiar los datos de 274. Entre los cien casos excluidos, hubo 41 con datos de los registros diarios incompletos, 28 con datos incompletos de las muestras salivales, 17 con ventanas fértiles incompletas y 14 casos en los que no existía información de ciclos menstruales consecutivos. El 73% de las participantes (n = 200) brindó información completa sobre las concentraciones de cortisol y alfa-amilasa para todos los ciclos durante el período de estudio.

Se estudiaron 135 ciclos de mujeres que abandonaron el ensayo, 345 ciclos de mujeres que quedaron embarazadas y 290 ciclos de mujeres que no lograron concebir. Se produjo el embarazo en 175 participantes (64%). Una mayor edad tanto femenina como masculina (31.8 años para las mujeres y 34.4 años para los varones) se asoció con mayores tasas de imposibilidad de lograr el embarazo, en comparación con las mujeres que abandonaron el estudio, que perdieron un embarazo o que tuvieron un embarazo normal de término. Las mujeres que no quedaron embarazadas tenían menos antecedentes de gestaciones que el resto de las participantes.

 + Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

No obstante, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de participantes, las características de sus ciclos menstruales o la frecuencia de relaciones sexuales durante la ventana fértil. Con respecto al estilo de vida, las mujeres que perdieron embarazos tenían un mayor consumo promedio de café (65.4 bebidas por ciclo), mientras que las mujeres que no lograron el embarazo tenían un mayor consumo promedio de alcohol (23.7 bebidas por ciclo).

La ventana fértil se había definido previamente como el período que se iniciaba cinco días antes del día de ovulación y que concluía un día después de ésta. De acuerdo con lo esperado, el *odds ratio* de fertilidad (ORF) fue menor de 1 para la edad y mayor de 1 para la frecuencia de relaciones sexuales. El ORF fue alto para el cortisol (ORF = 2.51), lo cual sugiere un menor tiempo para lograr el embarazo; por el contrario, el ORF para alfa-amilasa fue bajo (ORF = 0.09), lo cual indica un mayor tiempo para lograr el embarazo. No obstante, todos los intervalos de confianza incluyeron el 1, es decir que estos resultados no pueden considerarse absolutos.

Las mayores probabilidades de concepción se observaron el día previo a la ovulación, seguidas por el primer día posterior a la ovulación, y fueron más bajas el quinto día luego de la ovulación. El efecto promedio del cortisol se asoció de manera positiva con las probabilidades de concepción específicas por día, mientras que la alfa-amilasa tuvo una correlación negativa con dichas probabilidades. Los investigadores notaron que la concentración de alfa-amilasa salival era un predictor significativo de la disminución de las probabilidades de concepción específicas por día.

Los autores señalan que éste es el primer ensayo que demuestra de forma empírica que el estrés se asocia de manera significativa con una reducción de la fecundidad femenina. Este resultado proviene de la observación de una menor probabilidad de concepción en relación con el aumento de las concentraciones de alfa-amilasa en la saliva. Más allá de la frecuencia de relaciones sexuales o del día dentro de la ventana fértil, las mujeres que tenían mayores concentraciones de esta sustancia tuvieron menos probabilidades de quedar embarazadas que aquellas mujeres con concentraciones menores.

Se desconocen los mecanismos por medio de los cuales la alfa-amilasa participa en la disminución de la capacidad de fecundación. Los autores señalan que el aparato reproductor contiene receptores de catecolaminas, que pueden modificar el flujo sanguíneo de las trompas de Falopio y, en consecuencia, el transporte de los gametos. La alfa-amilasa es la principal proteína de la saliva cuya secreción parotídea se encuentra regulada por el sistema nervioso simpático en respuesta a estímulos simpáticos que producen el incremento de las catecolaminas séricas. Es decir que la alfa-amilasa podría constituir un biomarcador novedoso que sirviera para determinar el estrés psicosocial en relación con los fines reproductivos. Sin embargo, en este trabajo se observó el efecto opuesto con las concentraciones de cortisol, otro marcador de estrés, por lo que sería importante estudiar la concentración de diversos biomarcadores y su conexión con las posibilidades de fecundidad.

Los autores señalan algunas de las limitaciones de este proyecto. Debido a la variabilidad asociada con la ovulación, es imposible descartar completamente que las variaciones observadas no se hayan producido al azar. Además, el método de recolección de la saliva y el volumen disponible para su

análisis pueden haber impactado en las concentraciones de las sustancias devaluadas. También es importante tener en cuenta el momento del día en que se recolectó la muestra de saliva, ya que los marcadores de estrés pueden verse afectados por el ritmo circadiano.

Más allá de estas observaciones, los profesionales indican que encontraron una disminución en las probabilidades de concepción específicas por día asociada con los niveles elevados de alfa-amilasa en saliva. Estos datos apoyan la teoría de que las parejas que buscan un embarazo deben intentar reducir los factores de estrés para aumentar las probabilidades de concepción.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/124494

14 - Estudian el Efecto del Ácido Úrico en la Aparición del Síndrome Metabólico, según el Estado Menopáusico

Jung Lee H, Tae Park H, Haeng Kim S y colaboradores

Gynecological Endocrinology 27(6):406-411, Jun 2011

La diabetes, la obesidad, la hiperlipidemia y la hipertensión arterial suelen asociarse con hiperuricemia; los niveles de ácido úrico también se han relacionado con diversos componentes del síndrome metabólico. Distintos estudios epidemiológicos revelaron que la prevalencia del síndrome metabólico se correlaciona con la concentración plasmática de ácido úrico. El período posmenopáusico representaría un factor independiente de riesgo para el síndrome metabólico, mucho más frecuente que en la etapa premenopáusica. En el presente trabajo, los autores analizaron las interacciones entre el ácido úrico, el síndrome metabólico y el estado menopáusico.

La investigación, transversal, se llevó a cabo en Seúl, Corea, en 2008; abarcó 1 644 pacientes (1 018 mujeres premenopáusicas y 626 posmenopáusicas). Se tuvo en cuenta el tiempo de duración de la posmenopausia; la menopausia se consideró con la falta de menstruaciones durante 12 meses consecutivos. Se excluyeron las pacientes con obesidad secundaria a hipotiroidismo o a enfermedad de Cushing, las enfermas con cáncer y las pacientes que habían perdido más del 10% de su peso corporal en los 6 meses previos. Tampoco se incluyeron las pacientes con antecedente de histerectomía o que habían utilizado tratamiento de reemplazo hormonal.

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se valoró la circunferencia de cintura (CC) y la presión arterial. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de la glucemia, del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), de los triglicéridos, de ácido úrico y de la insulina. La resistencia a la insulina se estimó con el modelo de la homeostasis (HOMA-RI). La hiperuricemia se definió en presencia de niveles de ácido úrico de más de 6 mg/dl; según la concentración de ácido úrico, las participantes se clasificaron en cuartiles. Las pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas se evaluaron en forma separada.

Se aplicó la definición de síndrome metabólico del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III); la obesidad abdominal se definió según las *Asia-Pacific Guidelines* de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El síndrome metabólico se diagnosticó en presencia de tres o más de los siguientes cinco hallazgos: obesidad abdominal (CC \geq 80 cm), hipertrigliceridemia (\geq 150 mg/dl), niveles bajos de HDLc (< 50 mg/dl), hipertensión arterial

($\geq 130/85$ mm Hg) e hiperglucemia (glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl). Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), mientras que las variables categóricas se refirieron como números o porcentajes. Los parámetros clínicos y bioquímicos se compararon con pruebas de la *t* o de *chi* cuadrado, según el caso. Los niveles de ácido úrico en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas se compararon con pruebas ANCOVA, con ajuste según la edad. Mediante análisis de regresión de variables múltiples se calcularon los *odds ratio* (OR) para los posibles factores predictivos de síndrome metabólico. En los análisis *post hoc*, las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas se evaluaron en forma separada. En los modelos de regresión se calcularon los riesgos para síndrome metabólico según los niveles de ácido úrico, en cuartiles. Para conocer las correlaciones entre los niveles de ácido úrico y las restantes variables estudiadas se utilizaron pruebas de Pearson.

El 5.3% de las participantes presentó hiperuricemia; la prevalencia de síndrome metabólico fue mayor en las mujeres posmenopáusicas respecto de las pacientes premenopáusicas. Asimismo, en los modelos ANCOVA con ajuste según la edad, los niveles plasmáticos de ácido úrico fueron más altos en las mujeres posmenopáusicas ($p < 0.001$) en comparación con las pacientes premenopáusicas. El modelo de variables múltiples incluyó la edad, el IMC, el HOMA-IR y los niveles del ácido úrico como factores predictivos independientes de síndrome metabólico. Al evaluar a las participantes según el estado menopáusico, el ácido úrico fue un factor predictivo independiente de síndrome metabólico en los dos grupos.

Después de considerar la edad y el IMC, las mujeres premenopáusicas con niveles de ácido úrico en el cuartil superior tuvieron un aumento del riesgo de síndrome metabólico de 2.08 veces, en comparación con las pacientes con una concentración de ácido úrico en el primer cuartil. Igualmente, las pacientes posmenopáusicas con niveles de ácido úrico en el cuartil superior presentaron un aumento del riesgo de síndrome metabólico de 2.38 veces, respecto de las enfermas en el cuartil más bajo.

Tanto las mujeres premenopáusicas como las posmenopáusicas con síndrome metabólico y con mayor CC, con hipertrigliceridemia y con niveles bajos de HDLc tuvieron una concentración plasmática más alta de ácido úrico respecto de las pacientes sin estas anormalidades. Por el contrario, no se encontraron diferencias en los niveles de ácido úrico entre las pacientes con hiperglucemia o con glucemia normal en ayunas.

En la totalidad de la cohorte, el ácido úrico se correlacionó en forma positiva con la edad, con el IMC, con la CC, con la presión arterial, con la glucemia, con los triglicéridos, con el LDLc, con la insulinemia y con el HOMA-IR. En cambio se encontró una correlación negativa entre el ácido úrico y la concentración de HDLc. Con excepción de la edad y de la glucemia, en las mujeres premenopáusicas se observaron las mismas correlaciones. En las pacientes posmenopáusicas, el ácido úrico mostró una correlación positiva con el IMC, con la CC, con la hipertensión sistólica, con los triglicéridos, con el LDLc, con la insulina y con el HOMA-IR. En cambio, se comprobó una correlación negativa con el HDLc y no se encontraron asociaciones con la edad, con la presión arterial diastólica y con la glucemia.

Los hallazgos de la presente investigación confirman que los niveles de ácido úrico aumentan después de la menopausia, por mecanismos que todavía no se conocen por completo. Al menos dos trabajos mostraron que el tratamiento hormonal de reemplazo se asocia con una reducción de los niveles plasmáticos de ácido úrico; por lo tanto, es razonable

pensar que el aumento que se produce en la posmenopausia tiene que ver, al menos en parte, con el descenso de los estrógenos. Un grupo demostró que los estrógenos aumentan la depuración renal de ácido úrico; otros investigadores, sin embargo, no confirmaron estas observaciones.

En el presente estudio, el ácido úrico se asoció en forma positiva con la CC; los autores recuerdan que la acumulación de grasa visceral se asocia fuertemente con una mayor producción de ácido úrico. El fenómeno explicaría la hiperuricemia en los pacientes con obesidad. La transición menopáusica se asocia con un incremento preferencial de la adiposidad abdominal de forma tal que el aumento de los niveles de ácido úrico después de la menopausia podría ser secundario a la mayor cantidad de grasa visceral, valorada con la CC.

Este es el primer estudio que analiza los efectos del ácido úrico sobre el síndrome metabólico según el estado menopáusico, en mujeres de Corea. Se comprobó que el ácido úrico es un factor de riesgo independiente del síndrome metabólico y que la probabilidad de presentar este síndrome aumenta en relación con los niveles de ácido úrico tanto en las mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. El ácido úrico se correlacionó en forma positiva con la insulinemia. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, recuerdan los autores, son los mecanismos fisiopatológicos más importantes en el síndrome metabólico. Por su parte, diversos trabajos revelaron que la hiperinsulinemia se asocia con una reducción importante de la excreción urinaria de ácido úrico y de sodio. El síndrome metabólico se asocia con mayor estrés oxidativo y se sabe que el ácido úrico es un fuerte antioxidante. Por lo tanto, el aumento de los niveles del ácido úrico podría reflejar un mecanismo de protección contra el estrés oxidativo excesivo, presente en el síndrome metabólico.

El ácido úrico inhibe la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) y, debido a que la insulina requiere NO para estimular la captación de glucosa, la hiperuricemia podría tener un papel patogénico en la resistencia a la insulina. El aumento del ácido úrico después de la menopausia podría contribuir a la mayor prevalencia del síndrome metabólico. La hiperuricemia aumenta el riesgo de hipertensión; numerosos trabajos revelaron que el ácido úrico se asocia en forma positiva con la presión arterial. En el presente trabajo se observó la misma correlación entre el ácido úrico y la presión arterial en la totalidad de la cohorte; sin embargo no se correlacionó con la presión arterial diastólica en las mujeres posmenopáusicas, por motivos aún inciertos. Al igual que en otros trabajos, el ácido úrico se asoció en forma positiva y significativa con los niveles de los triglicéridos y del LDLc y en forma inversa con la concentración del HDLc.

Diversos estudios sugirieron que en los hombres, el ácido úrico no se correlaciona con la glucosa o con la edad; por el contrario, numerosos trabajos revelaron una asociación positiva entre el ácido úrico y la glucemia en ayunas y la edad, en las mujeres. En este trabajo, el ácido úrico no se correlacionó con la edad ni con la glucemia, en las enfermas premenopáusicas o posmenopáusicas.

En conclusión, la mayor concentración de ácido úrico se asocia con un aumento del riesgo del síndrome metabólico en las mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas. El ácido úrico se correlacionó en forma diferente con la presión arterial y no se vinculó con la glucemia o con la edad, según el estado menopáusico. La relación entre el ácido úrico y cada uno de los componentes del síndrome metabólico –con excepción de la glucemia– fue mayor en la cohorte en su totalidad en comparación con cada uno de los grupos por separado. Por lo tanto, añaden por último los expertos, los estudios

que analizan la relación entre el ácido úrico y el síndrome metabólico deberían considerar el estado menopáusico.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123100

15 - Analizan si la Profilaxis con Progesterona en el Primer Trimestre del Embarazo Reduce la Tasa de Abortos Espontáneos Recurrentes

Coomarasamy A, Truchanowicz E, Raj R

BMJ, Abr 2011

El aborto espontáneo es la complicación más frecuente del embarazo y se produce en uno de cada seis embarazos clínicamente reconocidos. Aunque se ha postulado que la profilaxis con progesterona durante el primer trimestre podría aumentar la tasa de nacidos vivos en mujeres con antecedentes de aborto espontáneo recurrente (AER), aún no se cuenta con información lo suficientemente confiable como para implementar esta conducta en la práctica clínica.

El AER es la pérdida de tres o más embarazos consecutivos. A diferencia de las mujeres que tienen abortos espontáneos esporádicos, las que los presentan en forma recurrente tienden a perder embarazos genéticamente normales. La causa del AER se identifica en menos de la mitad de los casos, por lo que la mayoría terminan siendo calificados como idiopáticos.

La progesterona es secretada por el cuerpo lúteo y la placenta. Esta hormona desempeña un papel fundamental para mantener la continuidad de la gestación. Se ha postulado que el aporte complementario de progesterona podría contribuir a reducir el riesgo de aborto espontáneo en mujeres con antecedentes de AER. Sin embargo, la información disponible al respecto hasta el momento no ha sido concluyente.

El primer estudio publicado sobre el tema fue llevado a cabo en 1953. Varios ensayos de pequeño tamaño se han realizado en las siguientes décadas, pero aún persiste la duda acerca de si el tratamiento con progesterona durante el primer trimestre de la gestación podría incrementar la tasa de nacidos vivos en mujeres que han tenido AER. Por lo tanto, la mayoría de los ginecólogos y obstetras están de acuerdo en que todavía hacen falta ensayos aleatorizados y controlados para aclarar este aspecto.

En este contexto, los autores del presente trabajo hicieron una búsqueda extensa en las principales bases de datos (Medline, Embase, Cochrane, entre otras), con el fin de identificar estudios que hayan tratado previamente este tema y así determinar fehacientemente con qué información se cuenta al respecto. Al mismo tiempo, buscaron ensayos que se están llevando a cabo actualmente sobre este tema.

Se encontraron cuatro estudios aleatorizados. Los cuatro eran de baja calidad y contaban con un muy pequeño número de participantes; de hecho, al combinarlos en un metanálisis se obtuvo un total de sólo 132 mujeres tratadas con progesterona. La profilaxis con progesterona parece haber sido beneficiosa en todos los ensayos, ya que la tasa de reducción de abortos espontáneos estuvo entre el

42% y el 69%. Sin embargo, las diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas en tres de los cuatro ensayos. De todos modos, el metanálisis demostró una reducción estadísticamente significativa en la tasa de abortos espontáneos, pero no pudo obtenerse información para otros resultados clínicamente relevantes, como es el caso de la tasa de nacidos vivos.

Aunque el análisis de la información disponible parece indicar un resultado beneficioso de la profilaxis con progesterona en el primer trimestre, dada la baja calidad de los ensayos disponibles se hace evidente la necesidad de contar con estudios aleatorizados y controlados con placebo que utilicen la tasa de nacidos vivos como resultado principal.

Los autores del presente trabajo han identificado algunos estudios que se encuentran actualmente en progreso. En particular, mencionan un ensayo controlado en el que se utiliza didrogesterona en dosis de 20 mg en comparación con placebo en mujeres con AER; si bien se trata de un ensayo de pequeño tamaño, podría brindar información útil.

Por otra parte, actualmente los autores se encuentran reclutando pacientes para un estudio multicéntrico amplio que tendrá por objetivo brindar una respuesta definitiva al interrogante de si la profilaxis con progesterona en el primer trimestre aumenta la tasa de nacidos vivos en mujeres con AER idiopático. Se espera que los resultados de este ensayo se publiquen en 2013.

Por último, los investigadores concluyen que, si bien hasta el momento las normativas actuales no recomiendan el aporte complementario de progesterona para los casos de AER idiopático, la información disponible y la de futuros ensayos podría generar la necesidad de nuevas recomendaciones para la práctica clínica.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/125436



+ Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

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 de las siguientes estrategias es más promisoría para el tratamiento del hirsutismo en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos?	A) La espironolactona. B) La flutamida. C) El acetato de ciproterona. D) La metformina.
2	¿Cuál de estos cambios en las funciones cognitivas se describen en las pacientes posmenopáusicas que reciben estrógenos?	A) Optimización de todas las funciones. B) Deterioro de todas las funciones. C) Efectos selectivos sobre ciertos dominios específicos. D) No se ha demostrado un efecto de los estrógenos sobre la cognición.
3	¿Cuál de las siguientes enzimas es secretada por <i>Gardnerella vaginalis</i> ?	A) Prolidasa. B) Sialidasa. C) Beta galactosidasa. D) Todas son correctas.
4	¿Cuál de los siguientes es un factor de riesgo para diabetes gestacional (DBTG)?	A) Edad materna avanzada. B) Índice de masa corporal materno elevado. C) Antecedentes familiares de diabetes tipo 2 y antecedentes de DBTG. D) Todas son correctas.
5	¿Qué efecto tiene el ejercicio progresivo del brazo en la incidencia de linfedema en las mujeres operadas por cáncer de mama?	A) Aumenta considerablemente el riesgo de linfedema. B) Aumenta levemente el riesgo de linfedema. C) No aumenta el riesgo de linfedema. D) Depende del número de ganglios axilares extirpados.
6	Señale la opción correcta con respecto a la relación entre la pesquisa genética previa a la implantación y los resultados obstétricos.	A) La pesquisa genética previa a la implantación incrementa significativamente la tasa de abortos. B) La pesquisa genética permite incrementar el índice de nacidos vivos. C) La pesquisa genética está avalada por las sociedades internacionales dado que se demostró que permite evitar el aborto recurrente. D) La pesquisa genética previa a la implantación no modifica significativamente la tasa de abortos.
7	¿Cuál de estas estrategias quirúrgicas pueden instrumentarse en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo?	A) La colocación de bandas vaginales sin tensión por la vía retropúbica. B) La electroestimulación del detrusor. C) La colocación de bandas vaginales sin tensión por vía laparoscópica. D) Todas son correctas.
8	¿Cuáles de los siguientes factores se asocia con un mayor índice de recurrencia del cáncer de cuello uterino luego de la traquelectomía vaginal?	A) La presencia de micrometástasis. B) La presencia de adenomegalias N2. C) El grado histológico de la lesión. D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La metformina.	Por sus múltiples efectos, la metformina representa una alternativa muy alentadora para el tratamiento del hirsutismo en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos.	D
2	Efectos selectivos sobre ciertos dominios específicos.	Se admite que las acciones de los estrógenos sobre la función cognitiva corresponden a ciertos dominios específicos, con reducción de los efectos beneficiosos en función de la mayor edad y del tiempo de pérdida de la función ovárica.	C
3	Todas son correctas.	<i>Gardnerella vaginalis</i> cuenta con una gran variedad de factores de virulencia, tales como la capacidad de formar una biopelícula (<i>biofilm</i>) y de sintetizar prolidasa, sialidasa, beta galactosidasa y vaginolisina. Sin embargo, las mujeres sanas pueden tener colonización vaginal por este microorganismo, por lo que surge el interrogante de si esta especie cuenta tanto con cepas comensales como patógenas.	D
4	Todas son correctas.	Se han identificado varios factores de riesgo de DBTG, entre los que se incluyen la edad materna avanzada, el incremento del índice de masa corporal materno, la raza, los antecedentes familiares de diabetes tipo 2 y los antecedentes de DBTG. Como factores de riesgo adicionales se reconocen los siguientes: antecedentes de neonato macrosómico en un embarazo previo o un embarazo anterior con resultados adversos, bajo peso al nacer de la madre, glucosuria, polihidramnios o una excesiva edad gestacional del feto en el embarazo actual.	D
5	No aumenta el riesgo de linfedema.	En las pacientes que han sido operadas por cáncer de mama, un programa de actividad física que consiste en el aumento progresivo de la resistencia no aumenta el riesgo de linfedema.	C
6	La pesquisa genética previa a la implantación no modifica significativamente la tasa de abortos.	En un estudio se concluyó que la pesquisa genética previa a la implantación no modifica significativamente la tasa de abortos, si bien se requieren ensayos aleatorizados que lo confirmen.	D
7	La colocación de bandas vaginales sin tensión por la vía retropúbica.	La seguridad y la eficacia de los procedimientos no invasivos para la terapia de la incontinencia por medio de la vía del obturador parecen alcanzar niveles similares a los descritos para la vía retropúbica a corto plazo.	A
8	La presencia de adenomegalias N2.	La presencia del compromiso ganglionar N2 estaría asociada con una mayor incidencia de recurrencia local y de no efectuar la traquelectomía vaginal radical.	B