

# Obstetricia y Ginecología

Serie

Volumen 22, Número 2, Mayo 2010

	<b>Página</b>
Indice, Conexiones Temáticas.....	1
Dirección.....	2
Contacto Directo.....	3

**Artículos distinguidos**

**A - Bases Conceptuales de la Antropofetología Neurofuncional**  
*Carlos López Ramón y Cajal, SIIC*..... 4

**Informes seleccionados**

**Reseñas seleccionadas**

**1 - Cirugía Citorreductora para el Cáncer de Ovario Recurrente: Metanálisis**  
*Bristow R, Puri I, Chi D*  
*Gynecologic Oncology* 112(1):265-274, Ene 2009..... 10

**2 - Ecografía Doppler en Obstetricia: del Diagnóstico de la Anemia Fetal al Tratamiento de los Fetos con Restricción del Crecimiento Intrauterino**  
*Mari G*  
*American Journal of Obstetrics and Gynecology* 200(6):613-613, Jun 2009..... 11

**3 - Diagnóstico Genético Preimplantacional**  
*Basille C, Frydman R, Achour-Frydman N y colaboradores*  
*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 145(1):9-13, Jul 2009..... 13

**4 - Tratamiento Laparoscópico de las Masas Anexiales Complicadas Durante el Primer Trimestre de Embarazo**  
*Ko M, Lai T, Chen S*  
*Fertility and Sterility* 92(1):283-287, Jul 2009.....15

**5 - El Modelo de los Dos Estadios de la Preeclampsia**  
*Roberts J, Hubel C*  
*Placenta* 30(Supl. 1):32-37, Mar 2009.....16

**6 - Endometriosis Rectovaginal: Características del Tratamiento Quirúrgico y Factores Predictivos de Resección Intestinal**  
*Tarjanne S, Sjöberg J, Heikinheimo O*  
*Journal of Minimally Invasive Gynecology* 16(3):302-306, May 2009.....18

**7 - Escisión Laparoscópica de la Cúpula Vaginal Posterior a la Histerectomía para el Dolor Pelviano Crónico y la Dispareunia Profunda**  
*Trehan A, Sanaullah F*  
*Journal of Minimally Invasive Gynecology* 16(3):326-332, May 2009..... 20

**8 - La Histerectomía Total Laparoscópica Frente a la Histerectomía Vaginal Asistida por Laparoscopia en el Cáncer de Endometrio: Resultados Quirúrgicos y de Supervivencia**  
*Fader A, Michener C, Zanotti K y col.*  
*Journal of Minimally Invasive Gynecology* 16(3):333-339, May 2009..... 21

	<b>Página</b>
<b>9 - ¿Existe Relación entre la Elevación de la Concentración Plasmática de Alfa-Fetoproteína en el Segundo Trimestre del Embarazo y el Riesgo de Parto Pretérmino? Revisión Sistemática y Metanálisis</b> <i>Yuan W, Chen L, López Bernal A</i> <i>European Journal of Obstetrics &amp; Gynecology and Reproductive Biology</i> 145(1):57-64, Jul 2009..... 23	23
<b>Novedades seleccionadas</b>	
<b>10 - El Anticonceptivo Oral que Combina Dienogest más Etinilestradiol es muy Eficaz y Tiene Excelente Tolerabilidad</b> <i>Zimmermann T, Dietrich H, Wisser K, Hoffmann H</i> <i>European Journal of Contraception &amp; Reproductive Health Care</i> 4(3):155-164, Sep 1999..... 25	25
<b>11 - Destacan la Asociación entre el Bajo Peso Materno y el Riesgo de Parto Prematuro</b> <i>Salihu H, Mbah A, Lynch O y col.</i> <i>European Journal of Obstetrics &amp; Gynecology and Reproductive Biology</i> 144(2):119-123, Jun 2009..... 26	26
<b>12 - El Papel de la Resonancia Magnética Nuclear en el Cáncer de Mama</b> <i>Ojeda-Fournier H, Comstock C</i> <i>Indian Journal of Radiology and Imaging</i> 19(2):161-169, May 2009..... 28	28
Más Novedades Seleccionadas.....	29-30
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....	32

**Conexiones Temáticas**

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	1, 7, 13
Atención Primaria.....	1, 2, 7, 10, 11
Bioquímica.....	13
Cirugía.....	1, 4, 6-8
Dermatología.....	10
Diagnóstico por Imágenes.....	A, 2, 6, 12
Diagnóstico por Laboratorio.....	9, 13
Educación Médica.....	5, 6
Endocrinología y Metabolismo.....	10
Epidemiología.....	1, 6, 11
Farmacología.....	10
Gastroenterología.....	6
Genética Humana.....	3
Hematología.....	10
Infectología.....	13
Medicina Familiar.....	1, 2, 5-7, 9, 11, 13
Medicina Interna.....	1, 12
Neurología.....	A
Nutrición.....	11
Oncología.....	1, 8, 12, 13
Pediatría.....	A, 2
Salud Pública.....	10, 11



**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, Elismar 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. Lastre, Carlos Lavarello, Roberto Lede, Baltazar Lerna, 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 Nerme, Roberto Nicholson, Jorge Novelli, Alejandro Novo Domínguez, Silvia Oizerovich, Carlos Ortega Soler, Maria Celeste Osorio Wender, Osvaldo Parada, Sérgio Pereira da Cunha, Rosires Pereira de Andrade, Bautista Pérez Ballester, Patricia Perfumo, Suzana Pessini, Rafael Pineda, Araken Irere Pinto, João Pinto e Silva, Mario Fábio Prata Lima, Miguel Prats Esteve, Héctor Rodríguez Mesa, Edgardo Daniel Rolla, Alberto Roseto, Antonio Rubino de Azevedo, Maurício M. Sabino de Freitas, Antonio Salomão, Carlos Salvatore, João Sampaio Goes, Carlos Sánchez Basurto, Juan San Román Terán, Jorge Souen, Giuseppe Sperotto, Gerardo Strada Sáenz, Carlos Alberto Tidone, José Savino Trezza, Graciela Scagliotti, Alberto Szereszewsky, Francisco Uranga Imaz, José Usandizaga, J. Vanrell Díaz, Umberto Veronesi, Luiz Carlos Viana, Raúl Winograd, Silvana 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 Obstetricia
Cancer	Journal of Formosan Medical Association	Revista Colombiana de Menopausia
Cancer Causes and Control	Journal of Human Hypertension	Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología
Chinese Medical Journal	Journal of Infectious Diseases	Revista Cubana de Higiene y Epidemiología
Climateric	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	Revista de Colposcopia
Clinical Endocrinology	Journal of Medical Ultrasound	Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Clinical Infectious Diseases	Journal of Nutrition	Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Clinical Nutrition	Journal of Obstetrics and Gynaecology	Revista Ginecología y Obstetricia de México
Clinical Oncology	Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing	Revista Panamericana de Salud Pública
Clinical Therapeutics	Journal of Pediatric Nursing	Salud(i)Ciencia
Contemporary Obstetrics and Gynecology	Journal of Perinatal Medicine	São Paulo Medical Journal
Contraception	Journal of Perinatology	Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Critical Care Medicine	Journal of Reproductive Medicine	Sexually Transmitted Diseases
Current Obstetrics & Gynaecology	Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists	Southern Medical Journal
Current Therapeutic Research	Journal of the American Board of Family Practice	Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy
Current Women's Health Reports	Journal of the Society for Gynecologic Investigation	Trabajos Distinguidos Cardiología
Diabetes Care	Journal of Ultrasound in Medicine	Trabajos Distinguidos Cirugía
Drug Safety	Journal of Urology	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Drugs	Journal of Women's Health	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Endocrine Reviews	Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine	Trabajos Distinguidos Pediatría
European Journal of Clinical Nutrition	Kaohsiung Journal of Medical Sciences	Toxicological Sciences
European Journal of Contraception and Reproductive Health Care		Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
		West Indian Medical Journal



Sociedad Iberoamericana de Información Científica



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



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

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

**Consultor Honorario**  
Carlos Bertolasi †

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

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

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

# 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](http://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 .....

Domicilio particular .....

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

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	Bases Conceptuales de la ...	• Dr. C. López Ramón y Cajal. Hospital Xeral, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, 36204, Vigo, España
1	Cirugía Citorreductora para el Cáncer...	• Dr. R. Bristow. The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, The Johns Hopkins Medical Institutions, 21287, Baltimore, Maryland, EE.UU.
2	Ecografía Doppler en Obstetricia...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
3	Diagnóstico Genético...	• Dr. R. Frydman. Univ Paris-Sud, F-92140, Clamart, Francia
4	Tratamiento Laparoscópico de las ...	• Dr. T. Lai. Cathay General Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, 106, Taipei, Taiwán
5	El Modelo de los Dos Estadios...	• Dr. J. Roberts. University of Pittsburgh, Magee-Womens Research Institute, PA 15213-3180, Pittsburgh, Pensilvania, EE.UU.
6	Endometriosis Rectovaginal:...	• Dr. O. Heikinheimo. University of Helsinki, Department of Obstetrics and Gynecology, SF-00029, Helsinki, Finlandia
7	Escisión Laparoscópica de la Cúpula...	• Dr. A. Trehan. Dewsbury and District Hospital, Maternity Unit, Bronte Tower, WF13 4HS, Dewsbury, Reino Unido
8	La Histerectomía Total Laparoscópica...	• Dr. A. Fader. Cleveland Clinic, OH 44195, Cleveland, Ohio, EE.UU.
9	¿Existe Relación entre la Elevación...	• Dr. W. Yuan. University of Bristol, Clinical Sciences at South Bristol, Obstetrics & Gynaecology, BS1 3NY, Bristol, Reino Unido
10	El Anticonceptivo Oral que Combina...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
11	Destacan la Asociación entre el Bajo...	• Dr. H. Salihi. University of South Florida, Lawton and Rhea Chiles Center For Healthy Mothers and Babies, FL 33613, Tampa, Florida, EE.UU.
12	El Papel de la Resonancia Magnética...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
13	Repercusión de la Prevalencia...	• Dr. C. Wheeler. University of New Mexico Health Sciences Center, School of Medicine, 87131, Albuquerque, Nuevo México, EE.UU.

Las direcciones de los autores de la sección Expertos Invitados pueden solicitarse a Secretaría de Redacción SIIC, [secrreda@siicsalud.com](mailto:secrreda@siicsalud.com).

## 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 - Bases Conceptuales de la Antropofetología Neurofuncional

Carlos López Ramón y Cajal, Columnista Experto  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Xeral, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat053/09703022a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/09703022a.htm)

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*We are hereby introducing the conceptual basis for neurofunctional fetal anthropology, a science that studies the development of a living being, the fetus, which must adapt to its environment, and not as a science exclusively focused on neonatal physiology. The analysis of the growth rate of fetal extremities allows us to theorize about our evolution. Fetal pupillary responses, the occurrence of phonation, intrauterine defecation physiology, the reactivity of brain circulation with hemodynamic changes, are responses or functions characteristic of fetal life, that clear the way towards a neurofunctional view of fetal development.*

### Resumen

Presentamos las bases conceptuales de la antropofetología neurofuncional, ciencia que estudia el desarrollo fetal de un ser vivo, el feto, que se adapta a su medio, y no como un camino exclusivo hacia la fisiología neonatal. El análisis de la evolución del ritmo de crecimiento de las extremidades fetales permite teorizar sobre nuestra evolución. Las respuestas de la pupila fetal, la aparición de la fonación, la fisiología de la defecación intrauterina y la reactividad de la circulación cerebral frente a cambios hemodinámicos de la circulación cerebral son respuestas o funciones propias de la vida fetal y abren caminos hacia la visión neurofuncional del desarrollo fetal.

### Introducción

La obstetricia moderna ha logrado cifras de morbimortalidad neonatal que hasta hace escasos años parecían un logro difícil de alcanzar. Sin embargo, los índices de parálisis cerebral y de la valoración del estado neurológico perinatal se resisten a los conceptos de la obstetricia moderna. Por otro lado, desconocemos el mecanismo exacto de la puesta en marcha del parto y carecemos de verdaderos marcadores de esta función. Los estudios en animales de experimentación siembran dudas o abren puertas hacia caminos fisiopatológicos que pueden enriquecer la valoración neurofisiológica del desarrollo fetal. La implementación de algunas conclusiones en la fisiología humana es extremadamente complicada por la naturaleza tan delicada del proceso y por carecer de verdaderas armas para evaluar el estado neurobiológico fetal. Por estos motivos, deberíamos abrir nuevos caminos en la valoración del desarrollo humano.

En la evolución proporcional del peso del cerebro humano existen dos fases en las que el ritmo de aumento ponderal es máximo: entre las semanas 28 y 32 de vida fetal y entre los 6 y 12 meses de vida posnatal.<sup>1</sup> Detrás de este hecho permanece la intuición de que la actividad neurológica o "vida cerebral" en el desarrollo fetal es de tanta o más calidad de que la tenemos en la vida posnatal. Sin embargo, existen impedimentos tecnológicos y de interpretación científica, que tan sólo el tiempo irá subsanando para entender el comportamiento cerebral desde otros puntos de vista.

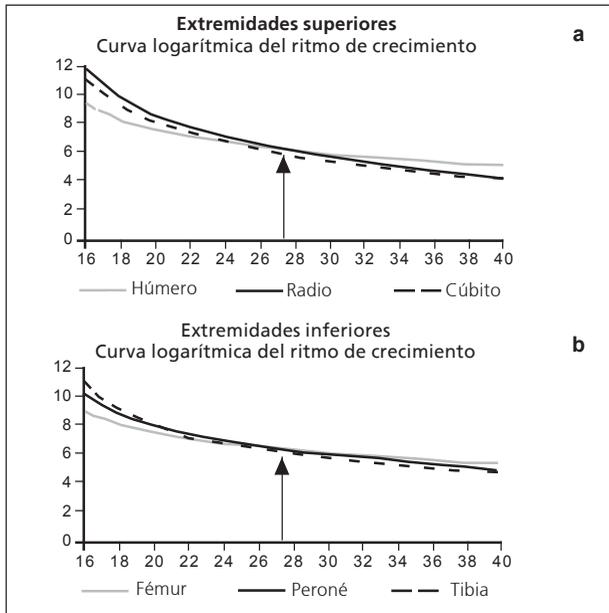
### Conceptos en el desarrollo fetal

#### La antropofetología<sup>1</sup>

En la etapa prenatal el desarrollo de las estructuras humanas no es lineal, el ritmo de crecimiento es variable hasta que alcanza la forma final. Esto hace que la forma de un feto humano cambie hasta que se asemeja a un recién nacido. En algún momento el feto alcanza un ritmo o forma de crecimiento necesario para adquirir la forma humana y esta relación de crecimiento debe ser mantenida hasta el momento del nacimiento. Para estudiar el desarrollo de las relaciones fetales utilizamos el concepto de ritmo proporcional de crecimiento. Este es el porcentaje de crecimiento entre dos etapas determinadas de gestación, considerando el 100% como el valor alcanzado al final de la vida fetal. De este modo evaluaremos la evolución cualitativa de la forma humana, cambios cualitativos que se manifestarán más adelante como modificaciones cuantitativas. Las tablas biométricas utilizadas son las disponibles en el servicio de Obstetricia del Hospital Xeral de Vigo.

#### Resultados

*Análisis de la evolución de las extremidades humanas.* El ritmo de crecimiento de las extremidades fetales no es constante (Figura 1). En las extremidades superiores, el ritmo inicial de crecimiento es mayor para el radio que para el cúbito y ambos tienen un ritmo de crecimiento mayor que el húmero. El necesario cambio cualitativo de crecimiento tiene lugar entre las semanas 26 y 28. De este modo se alcanzará el aspecto morfológico del recién nacido; el húmero es mayor



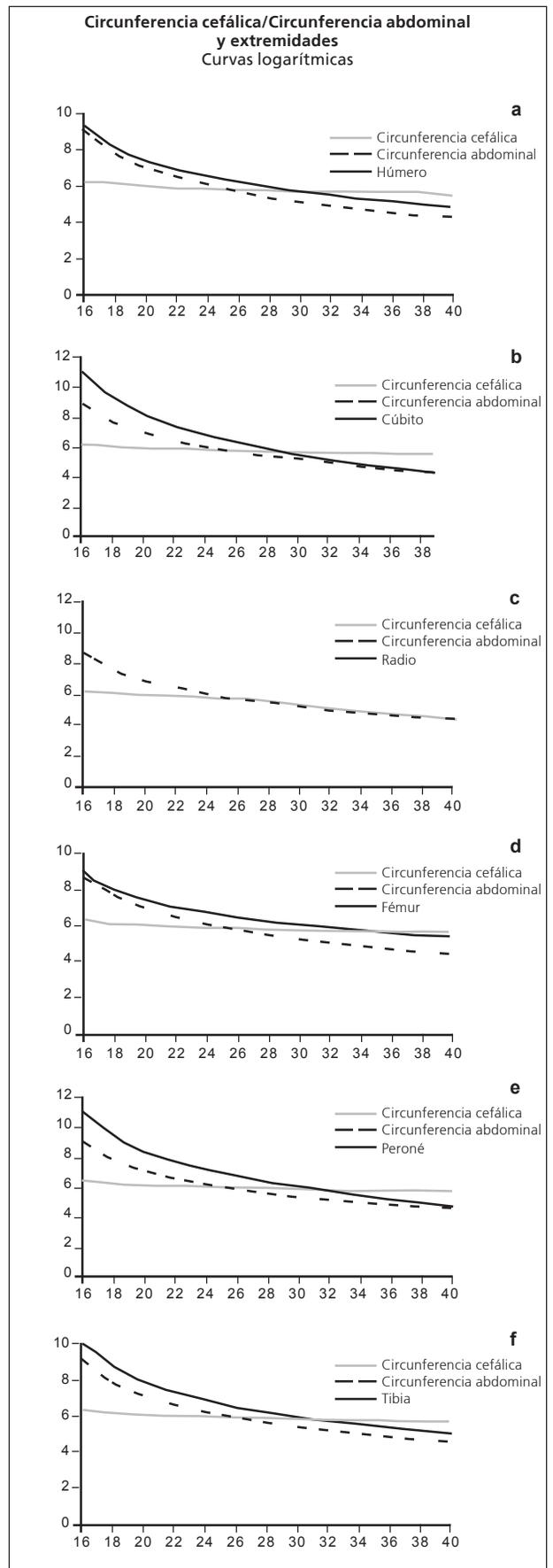
**Figura 1.** Representación logarítmica del ritmo de crecimiento de las extremidades superiores (a) e inferiores (b). Las flechas indican el momento de los cambios porcentuales de crecimiento.

que el cúbito, y ambos, que el radio. Con relación a las extremidades inferiores, el ritmo de crecimiento del peroné, al principio del segundo trimestre, es mayor que el ritmo de crecimiento de la tibia, y ambos son superiores al del fémur (Figura 1). Naturalmente, si esta calidad persistiera el recién nacido no tendría un segmento inferior en las proporciones que se muestran en el nacimiento. Gracias a un cambio repentino de crecimiento, adquiere la calidad de crecimiento que conseguirá las formas del neonato: el fémur es más largo que la tibia y ambos son más largos que el peroné. Estos cambios importantes cualitativos ocurren juntos y al mismo tiempo en la vida fetal: entre las semanas 26 y 28 de gestación. Al superponer la evolución del ritmo de crecimiento de las extremidades superiores e inferiores se obtiene la cronología de la evolución de las extremidades humanas. Las extremidades superiores muestran un ritmo de crecimiento mayor que las extremidades inferiores. Esta situación se invierte al final del desarrollo fetal. Estos datos muestran que los cambios de las extremidades superiores son los motores verdaderos de evolución hacia la forma neonatal.

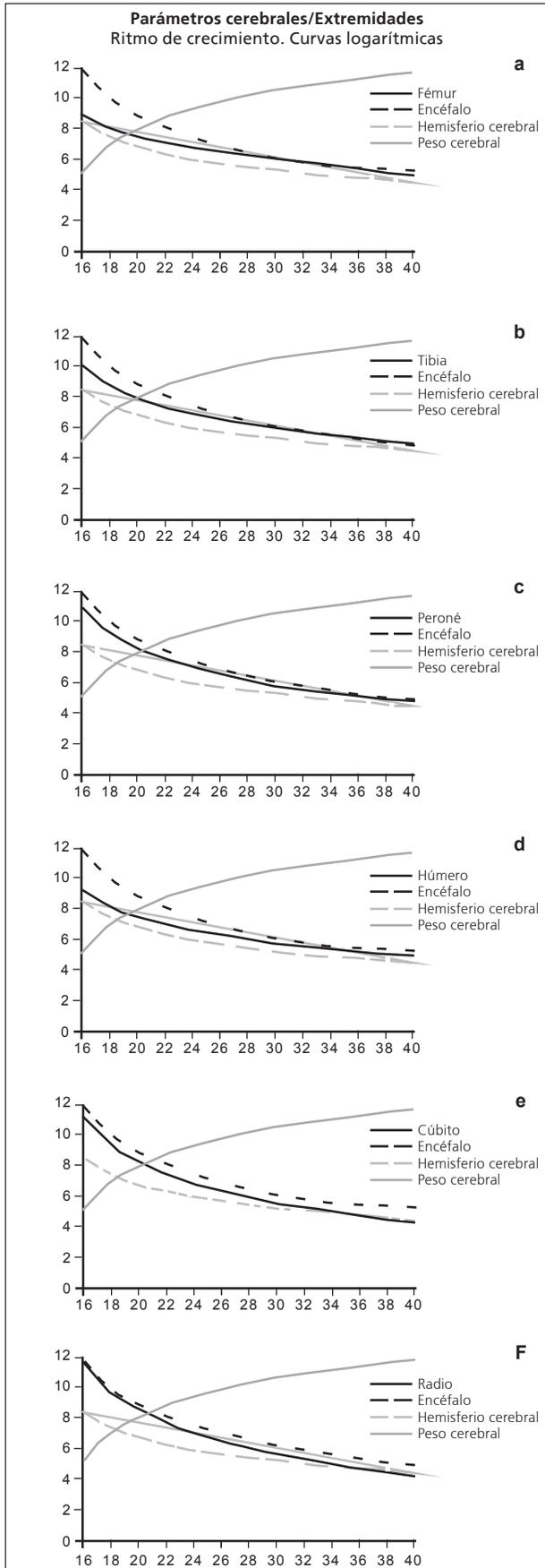
*Estudio de la evolución del cilindro corporal fetal: circunferencia cefálica y abdominal.* La obstetricia moderna considera que la circunferencia fetal abdominal supera la circunferencia cefálica cuantitativamente alrededor de las 34-36 semanas de gestación,<sup>2,3</sup> pero el verdadero cambio, es decir el cambio cualitativo, tiene lugar antes, en 26-28 semanas. A partir de ese momento y hasta el final, el ritmo de crecimiento cefálico será inferior al crecimiento abdominal.

Una comparación entre estos datos y los de las extremidades muestra la importancia de la evolución de la tibia y el húmero en lo que concierne a la evolución de la circunferencia cefálica (Figura 2).

*Análisis del sistema nervioso.* Los parámetros fetales analizados son el tamaño de los hemisferios cerebrales, de los ventrículos laterales cerebrales y del encéfalo. El primero es la medida obtenida (en un corte ecográfico transversal de la cabeza fetal) de la línea media a la parte interna de la bóveda craneal. En el mismo corte se mide el tamaño de los ventrículos cerebrales



**Figura 2.** Representación logarítmica del ritmo de crecimiento de cada extremidad y de las circunferencias cefálica y abdominal. Los ritmos de crecimiento del húmero y de la tibia son paralelos al ritmo de la circunferencia cefálica.



**Figura 3.** Representación logarítmica del ritmo de crecimiento de cada extremidad y los parámetros cerebrales (encéfalo, hemisferio cerebral y peso cerebral). Únicamente el cúbito muestra un ritmo de crecimiento paralelo al del hemisferio cerebral.

laterales.<sup>3</sup> El tamaño del encéfalo se obtiene de la diferencia entre ambas cantidades. El ritmo de crecimiento de los ventrículos laterales es “cero” hasta las 26 semanas. A partir de ese momento sufren un fuerte crecimiento que coincide con el incremento del ritmo de aumento del peso cerebral. Es interesante cómo el peso fetal tiende a presentar una evolución creciente en contraste con el peso cerebral, que tras una fuerte subida en su porcentaje de crecimiento descendiendo su ritmo de progresión de forma llamativa. El peso cerebral superará al de los hemisferios muy temprano, en la semana 18-19, y al del encéfalo en la semana 22. El cruce de peso cerebral y el peso fetal tiene lugar más tarde, aproximadamente alrededor de la semana 26.

Cuando se compara la evolución de todos los datos encefálicos se encuentra que el peso cerebral tiende a aumentar y el aumento del resto de los parámetros disminuye (Figura 3). El aumento del hemisferio cerebral, como parece natural, está siempre por debajo de la circunferencia cefálica. Pero el crecimiento del encéfalo es siempre superior a ambos, lo que termina por producir el aspecto de surcos y cisuras de los hemisferios cerebrales. Una comparación entre la evolución de las extremidades y los parámetros encefálicos muestra que los huesos cuyo crecimiento es más similar al del encéfalo son el peroné y el cúbito, sobre todo éste y principalmente después de su cruce con el peso cerebral (Figura 3).

*Comentario.* La forma de la especie humana se ha conseguido tras miles de años de evolución. Al principio, los primeros antepasados de la especie se adaptaron a la vida en los árboles. Este hecho contribuyó a las primeras modificaciones en las extremidades delanteras.<sup>4</sup> Más tarde, descendieron de los árboles y apareció la bipedestación al desarrollarse las modificaciones necesarias en las extremidades inferiores. A partir de ese momento y hasta el hombre moderno, comienza un aumento progresivo del tamaño cerebral. La paleoantropología intenta conocer el origen de la especie humana.<sup>4</sup>

El conocimiento de la evolución humana está basado en el análisis de los detalles anatómicos –estructuras y formas– de los fósiles de homínidos (pruebas fósiles) y en estudios comparativos entre los seres humanos y los mamíferos más próximos: los monos antropomorfos.

Si bien los cambios en la evolución fetal no han de reflejar los acontecimientos evolutivos de los homínidos sí reflejan las fases o estadios que son necesarios para alcanzar nuestra representación extrauterina más elemental: el recién nacido. Estas fases se presentan de una forma común a todos los humanos, lo que sugiere que la evolución fetal se presenta como una huella evolutiva fetal en el desarrollo homínido intrauterino.

Los cambios de la evolución de las extremidades muestran las modificaciones necesarias para adquirir la forma y las dimensiones de los seres humanos. El cúbito se muestra como el interruptor de los cambios. Si bien las extremidades superiores se configuran progresivamente, las inferiores sufren sus necesarias modificaciones de una forma brusca y en un período de tiempo muy corto (los cambios proporcionales del fémur, el cúbito y el peroné ocurren de repente, entre las semanas 26 y 28). Esta rápida resolución concuerda con las teorías de que la bipedestación fue un proceso de adaptación rápida y de adaptación al medio.<sup>4-6</sup> Las extremidades superiores en la vida fetal se configuran una vez modificadas las inferiores, lo que también se sugiere en los estudios de antropología evolutiva.<sup>5,6</sup> Es interesante entender que para que una forma corporal determinada

aparezca, es necesaria una calidad anterior para forzar a esta zona corporal a adquirir una nueva relación. El desarrollo de esta nueva calidad causará la formación de una estructura ya de acuerdo con la función requerida.

Modificadas las extremidades inferiores (semanas 26-28), comienzan a producirse los verdaderos cambios en el sistema encefálico. Esto coincide con las primeras variaciones en el ritmo de crecimiento de los ventrículos laterales y también con el principio del pico del peso fetal y del cerebral. Como ha pasado en la historia de los homínidos, el desarrollo del peso cerebral y el tamaño comienzan al adquirir la capacidad de bipedestación.

El ritmo de aumento del peso cerebral supera el de los hemisferios cerebrales en la semana 18 y el del encéfalo en la semana 22 (Figura 3). Su cruce con la circunferencia cefálica ocurre en la semana 19. Todo esto produce un temprano aumento de porcentaje de la materia cerebral. Se sabe que esta circunstancia es importante en la escala evolutiva de las criaturas vivas y como un dato fisiológico de funcionamiento. La curva logarítmica del ritmo de crecimiento de los hemisferios cerebrales está siempre, lógicamente, por debajo de la circunferencia cefálica. Por esta razón, el encéfalo presenta un problema de espacio que lo obliga a plegarse sobre sí mismo causando los surcos y cisuras cerebrales, presentes desde la semana 24.<sup>7</sup>

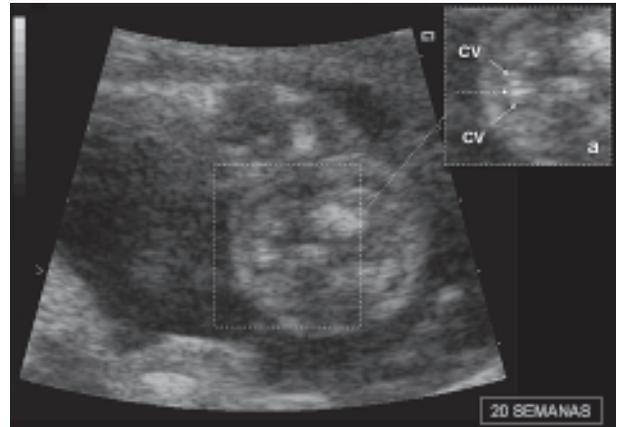
El hecho de que la tibia y el húmero muestren un ritmo de crecimiento paralelo a la evolución de la circunferencia cefálica realza la importancia de estos dos huesos en el apoyo de la arquitectura humana. Sin embargo, parece que el verdadero protagonista del desarrollo de la capacidad encefálica es el cúbito, ya que se muestra como un interruptor en los cambios de las proporciones fetales y es el único parámetro cuyo desarrollo es paralelo al del encéfalo.

Parece haber una frontera gestacional de la edad antes de la 26 semana de vida fetal. El crecimiento del cerebro humano finaliza a los 30 años, aproximadamente, con un peso medio de 1 500 gramos.<sup>7,8</sup> El ritmo de aumento del peso cerebral presenta dos picos hasta alcanzar su máximo: uno, curiosamente, entre las semanas 26 y 28 de gestación, y otro, entre los 6 y 12 meses de vida posnatal.<sup>9</sup> Es decir, en estas etapas la función cerebral es tan importante que origina un marcado aumento proporcional de peso.

En esta interpretación tratamos de introducir nuevos conceptos, que sirven como base para el origen de la antropofetología. Una perspectiva que estudia el feto antropológicamente y considera que cada etapa de la evolución fetal tiene sus propias particularidades, tanto estructurales como funcionales, y que en cada una de estas fases la adaptación al medio de ese momento es fundamental. Una hipótesis interesante sería la existencia de huellas escritas en la evolución fetal de diferentes formas o caminos funcionales. Es decir, fisiologías que se concatenan en estadios evolutivos, de desarrollo temporal, pero necesarias en la cadena evolutiva. Fisiologías que desaparecen con el objetivo de abrir la puerta a otras y hacer de la adaptación la supervivencia de la especie; viejos caminos, que fueron capaces, quizá, de solventar problemas que podrían hoy amenazar al grupo presente de homínidos (hombre moderno u *Homo sapiens sapiens*) y que la evolución "hubiera olvidado".

#### Fonación fetal

Una de las funciones neurológicas estudiadas y cuyo desarrollo podría abrir caminos interesantes es el estudio de la

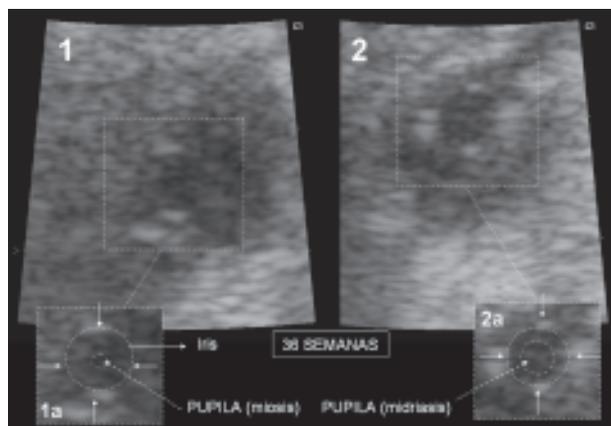


**Figura 4.** Fonación fetal en una gestación de 20 semanas. Corte ecográfico transversal del cuello fetal. Un detalle de la imagen (a) señala que las cuerdas vocales (CV) están en contacto. La línea entrecortada marca la intersección de ambas cuerdas vocales.

fonación fetal.<sup>9</sup> La producción de sonido, cuyo brazo ejecutor son las cuerdas vocales, es un proceso que parte de órdenes superiores. La función fonadora se ha observado desde la semana 18 de vida fetal, en torno del tiempo del desarrollo cortical humano. Para poder afirmar la existencia de una fonación fetal debe presentarse una serie de características: ausencia de movimientos respiratorios y deglutorios fetales y las cuerdas vocales cerradas con la glotis abierta (Figura 4). Si bien esta función puede ser un marcador neurológico interesante, su utilidad tiene dificultades en la aplicación clínica, ya que con frecuencia se observan comportamientos o funciones laríngeas aparentemente mixtas, de difícil interpretación. Evidentemente, esta función apoya la sospecha de que la actividad cortical fetal empieza a tener una función neurológica y no es tan sólo una estructura anatómica. Se puede afirmar que el feto produce sonidos, pero al estar en un medio líquido y con una escasa fuerza de propulsión, hoy por hoy, son de difícil detección. Es decir, un objetivo a mediano plazo será estudiar el medio sonoro fetal con detectores de baja frecuencia para poder discernir la frecuencia de producción de sonidos fetales y qué tipo de normalidad presenta y cómo podrían interpretarse los hallazgos.

#### Respuesta de la pupila fetal al Doppler color

Las respuestas de la pupila humana pueden obedecer a diferentes estímulos. No sólo se acompañan a la acomodación ocular sino que describen respuestas a otros estímulos, entre los que es de gran interés la reacción ante una situación de alerta o alarma y cuando se realizan tareas mentales.<sup>10,11</sup> La modulación de esta respuesta neurológica es de origen superior. En la vida adulta este control superior se ve muy mediatizado por la reactividad refleja a la luz. Sin embargo, en la vida fetal las respuestas pupilares están libres del estímulo luminoso, por lo que podrían reflejar un mecanismo de control superior al estar libres de la modulación evolutiva del cerebro adulto. La hipótesis de que la respuesta fetal sería filogenéticamente una función importante en un cerebro más "inmaduro" se utilizó para investigar las respuestas a diferentes estímulos. Un estímulo con el Doppler color a nivel del polígono de Willis demostró una respuesta en la pupila fetal.<sup>11</sup> Se ha descrito un estadio o fase I, antes de la semana 18, en el que el feto presenta midriasis basal y reacciona al Doppler color con una constricción pupilar. En el estadio II, entre las semanas 18 y 19, se observa una respuesta intermedia, y en el



**Figura 5.** Respuesta de la pupila fetal al Doppler color: 36 semanas. (1) Miosis basal. En el detalle de la imagen (1a) se muestran la pupila y el iris. (2) Midriasis después del estímulo mediante Doppler color a nivel del polígono de Willis. El detalle de la imagen (2a) señala la pupila dilatada y el iris.

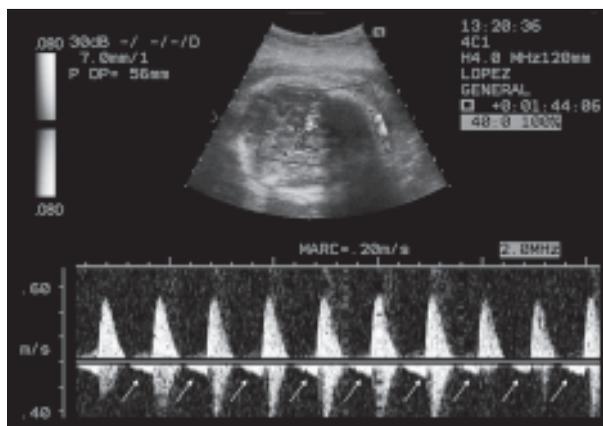
estadio III, a partir de la semana 18-20, los fetos muestran miosis basal y responden con midriasis después del estímulo (Figura 5). Esta última fase se inicia, al igual que la fonación fetal, cuando se ha constituido el córtex cerebral fetal. Otros estímulos producen respuestas en la pupila fetal, como el movimiento corporal o los sonidos. Variaciones en la intensidad de la respuesta y la ausencia de ésta pueden ser una manifestación de adaptación del sistema nervioso fetal a una circunstancia determinada que puede no detectarse mediante otros estudios fetales.

#### Respuesta de la vena umbilical y de la arteria cerebral media a la presión de la vena umbilical

La circulación fetoplacentaria no presenta una estructura nerviosa conocida.<sup>12</sup> Sin embargo, alteraciones en la hemodinámica umbilical pueden ocasionar respuestas nerviosas en la circulación cerebral. En animales de experimentación se ha descrito una vía de respuesta en las arterias cerebrales a partir de alteraciones en la circulación umbilical.<sup>13</sup> Con esta hipótesis se estudió la respuesta de la circulación cerebral a la presión externa repentina de la vena umbilical.<sup>14</sup> La respuesta de esta maniobra (prueba de presión) desencadenó dos tipos de reacciones: una parada o cese en la velocidad de toda la vena umbilical (un verdadero *stop*) y un efecto vasoconstrictor del segmento proximal de la arteria cerebral media (Figura 6).<sup>15</sup> Este efecto en la arteria cerebral media disminuye en intensidad a lo largo de la vida fetal, siendo más marcado (hiperreflexia) en el feto prematuro (hasta la semana 32). Esta fisiología evolutiva comporta potenciales situaciones de riesgo según la intensidad y la frecuencia en el estímulo-respuesta y con relación al estado fetal. Las consecuencias sobre la circulación cerebral y especialmente en los ganglios de la base (vascularización que parte de este segmento arterial de la cerebral media) pueden generar una situación de riesgo. Hemos observado que en casos de retraso del crecimiento intrauterino esta respuesta hiperrefleja del prematuro se mantiene más tiempo, incluso hasta cerca del feto a término.

#### Defecación intrauterina

Un concepto base de la obstetricia ha sido que el feto humano no defeca intraútero. Sin embargo, se ha observado la defecación intraútero en estudios experimentales y se

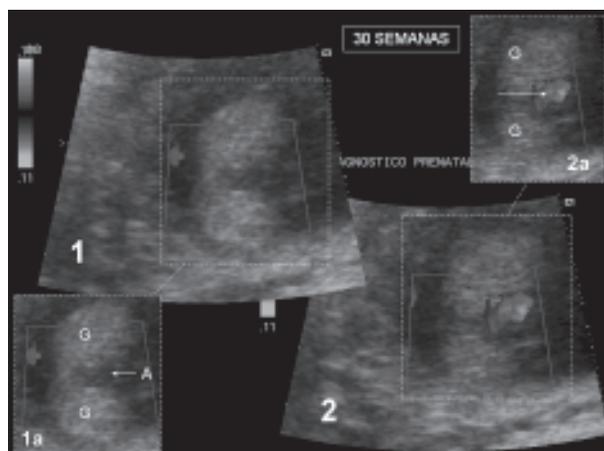


**Figura 6.** Estudio Doppler pulsado del segmento proximal de la arteria cerebral media en una gestación a término. Se observa un flujo inverso (flechas) en la arteria cerebral media. Esta hiperreflexia del segmento proximal como respuesta a la compresión externa de la vena umbilical (prueba de presión) se observó en un caso de crecimiento intrauterino retrasado. En condiciones normales puede observarse en algunos fetos prematuros pero desaparece en torno de las 32-33 semanas.

encontraron datos de sospecha de esta función intraútero.<sup>16-19</sup> Una observación detallada de los fetos ha logrado definir y confirmar que los fetos humanos defecan intraútero de forma fisiológica como una función más (Figura 7).<sup>20</sup> Este concepto abre interesantes caminos hacia una nueva valoración de la fisiología fetal que merecen tenerse en cuenta, porque pueden cambiar la forma de entender la respuesta fetal al estrés. Hemos observado cómo algunos casos de hidramnios cursan con una frecuencia de defecaciones incrementada, lo que puede hacer del medio amniótico fetal de unas características diferentes del medio habitual.

#### El color de las heces fetales

La consecuencia más importante de la defecación fetal es por qué el líquido amniótico no se tiñe de meconio como consecuencia de la expulsión habitual de las heces a la cavidad amniótica. Con esta hipótesis analizamos el color de las heces fetales tras su expulsión.<sup>21</sup> En estudios ecográficos previos a amniocentesis genéticas se esperaba una defecación fetal y con la aguja de amniocentesis se recogían las heces para examen. Para sorpresa del equipo investigador, el color de las heces no



**Figura 7.** Defecación fetal en la 30ª semana. (1) Ano dilatado (A) previo a la defecación. G: glúteos. (2) Flujo de la defecación (flecha) codificado mediante Doppler color.

era verdoso o meconial, era absolutamente claro. Este resultado concuerda con las observaciones de defecaciones en el tercer trimestre en casos de bolsas rotas en las que el líquido que se perdía por la vagina era claro. Evidentemente, en algún momento se produce un cambio en el color de las heces hacia el habitual color verdoso que observamos en el recién nacido. Por esta razón, hemos planteado la teoría de que este hecho es un interruptor para cambios en la fisiología fetal con la finalidad de adaptarse al medio extrauterino. Sin embargo, si una noxa inicia estas modificaciones podría desencadenar una situación de riesgo en caso de que no produjera la salida fetal. El feto se encontraría con una fisiología de adaptación a una "falsa alarma de parto," lo que podría tener consecuencias frente a posteriores estímulos antenatales e intraparto.

## Conclusiones

La neurobiología del desarrollo neurológico funcional fetal es una subespecialidad que está afianzando sus bases de trabajo. Explorar funciones fetales desde un punto de vista del medio fetal y no a partir de cuándo adquiere las funciones que alcanza en el medio extrauterino es un nuevo concepto en el desarrollo que puede permitir establecer respuestas y reacciones que marquen situaciones de riesgo o que permitan definir nuevas ideas que sirvan como base de trabajo. La exploración fetal por ultrasonido todavía puede descubrir nuevos estados o respuestas fetales que configuren la obstetricia moderna. La *antropofetología neurofuncional* o ciencia que estudia la neurofunción en el desarrollo fetal describe diferentes puntos de vista que permiten desarrollar nuevas vías de investigación en la neurobiología humana.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Recepción: 27/6/2008 - Aprobación: 19/12/2009

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

## Bibliografía

- López Ramón y Cajal C. La antropofetología. *Prog Diag Prenat* 9:490-492, 1997.
- Fleischer AC, Romero R, Manning FA, Jeanty J. *Sonography in obstetrics and gynecology. The principles and practice. Fifth edition*, Connecticut, Prentice Hall International Inc. Norwalk, 1996.
- Kurtz AB, Goldberg BB. *Obstetrical measurements in ultrasound. A Reference Manual*. Chicago. Year Book Medical Publishers, Inc, 1988.
- Wolpoff MH. *Human evolution. 1996-1997 Edition. The McGraw-Hill Companies, Inc. College Custom Series*. 1996.
- Corballis MC. *The lopsided ape. Evolution of the generative mind*. Oxford University Press, Inc, 1991.
- Vandermeersch B. *The first modern man in origins of the human brain*. Edited by Jean-Pierre Changeux and Jean Chavillon. Oxford: Clarendon Press-Oxford, 1995.
- Williams, Warwick, Dyson, Bannister. *Gray's anatomy. London. Churchill Livingstone. Thirty Seventh Edition*, 1989.
- Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. *Handbook of normal physical measurements*. Oxford Medical Publications, 1989.
- López Ramón y Cajal C. Description of human fetal larynx functions: phonation. *Early Hum Dev* 45:63-72, 1996.
- Iriki A, Tanaka M, Iwamura Y. Coding of modified body schema during tool use by macaque postcentral neurones. *Neuroreport* 7:2325-30, 1996.
- Granhölm E, Asarnow RF, Sarkin AJ, Dykes KL. Pupillary responses index cognitive resource limitations. *Psychophysiology* 33:457-61, 1996.
- López Ramón y Cajal C. Response of the human fetal pupil to color Doppler: a sign of cognitive function? *Prenat Neonat Med* 3:580-587, 1998.
- Reilly RD, Russell PT. Neurohistochemical evidence supporting an absence of adrenergic and cholinergic innervation in the human placenta and umbilical cord. *Anat Rec* 188:277-86, 1977.
- Mallard EC, Williams CE, Johnston BM, et al. Repeated episodes of umbilical cord occlusion in fetal sheep lead to preferential damage to the striatum and sensitize the heart to further insults. *Pediatr Res* 37:707-13, 1995.
- López Ramón y Cajal C. Umbilical vein and middle cerebral artery blood flow response to partial occlusion by external compression of the umbilical vein (pressure test). *J Matern Fetal Neonatal Med* 12:104-111, 2002.
- Ciftci AO, Tanyel FC, Ercan MT, Karnak I, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. In utero defecation by the normal fetus: a radionuclide study in the rabbit. *J Pediatr Surg* 31:1409-12, 1996.
- Kimble RM, Trudinger B, Cass D. Fetal defecation: Is it a normal physiological process? *J Paediatr Child Health* 35:116-9, 1999.
- Ciftci AO, Tanyel FC, Bingol-Kologlu M, Sahin S, Buyukpamukcu N. Fetal distress does not affect in utero defecation but does impair the clearance of amniotic fluid. *J Pediatr Surg* 34:246-50, 1999.
- Ciftci AO, Tanyel FC, Karnak I, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. In-utero defecation: fact or fiction? *Eur J Pediatr Surg* 9:376-80, 1999.
- López Ramón y Cajal C, Ocampo Martínez R. Defecation in utero: A physiologic fetal function. *Am J Obstet Gynecol* 188:153-6, 2003.
- López Ramón y Cajal C, Ocampo Martínez R. In-utero defecation between weeks 14 and 22 of gestation: The stools are whitish. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23:94-95, 2004.

# 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 SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Cirugía Citorreductora para el Cáncer de Ovario Recurrente: Metanálisis

Bristow R, Puri I, Chi D

The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

[Cytoreductive Surgery for Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis]

**Gynecologic Oncology** 112(1):265-274, Ene 2009

*En las mujeres sometidas a citorreducción por cáncer de ovario recurrente, la cirugía citorreductora completa se asoció independientemente con el tiempo de supervivencia posrecurrencia.*

El cáncer de ovario (CO) tiene una elevada mortalidad. Desde hace décadas que se sabe que hay una relación inversa entre el tamaño del tumor residual posoperatorio y la supervivencia de las pacientes. Más recientemente, el *Gynecologic Oncology Group* demostró dos principios con respecto a la enfermedad residual después de la cirugía primaria para el CO en estadios avanzados. El primero, es que hay un efecto umbral o un diámetro máximo de enfermedad residual, por encima del cual no hay un impacto en la supervivencia. Segundo, por debajo de este umbral, hay un efecto continuo, ya que cuando menor es la enfermedad residual, mejor es la supervivencia, y los casos sin enfermedad residual manifiesta tienen el pronóstico más favorable.

No hay discrepancias en cuanto a que el paradigma del tratamiento es lograr la citorreducción quirúrgica máxima antes de iniciar la quimioterapia basada en platino y taxanos; pero la mayoría de las pacientes con cáncer ovárico epitelial en estadios avanzados presentan una recurrencia del tumor y en estos casos es motivo de debate la repetición de la citorreducción (citorreducción secundaria). Para la mayoría, la citorreducción secundaria para el CO recurrente se define como el procedimiento realizado luego de un tiempo de la terapia primaria (intervalo libre de enfermedad de más de 6 a 12 meses) con el fin de lograr una reducción tumoral. Sin embargo, su utilidad es controvertida, ya que el impacto de la reducción tumoral sobre la supervivencia ha sido difícil de cuantificar con relación a otras características clínicas y biológicas pronósticas.

El objetivo de este estudio fue determinar los efectos de múltiples variables pronósticas sobre la supervivencia global posrecurrencia tumoral en cohortes de pacientes con CO recurrente sometidas a citorreducción. La principal hipótesis fue que la mediana del tiempo de supervivencia global posrecurrencia tumoral se correlaciona positivamente con el porcentaje de pacientes en cada cohorte sometidas a cirugía citorreductora (CC) secundaria exitosa.

#### Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline de los artículos en idioma inglés publicados entre el 1 de enero de 1983 y el 31 de julio del 2007 sobre pacientes con cáncer

epitelial ovárico recurrente sometidas a CC secundaria. Los criterios de inclusión fueron: intervalo libre de enfermedad de al menos 6 meses antes de la CC por CO recurrente, mediana del tiempo de supervivencia posrecurrencia de la cohorte, los objetivos quirúrgicos o criterios para enfermedad residual óptima y el porcentaje de pacientes en cada cohorte sometidas a CC óptima por enfermedad recurrente.

Se utilizaron modelos de regresión lineal simple y múltiple para analizar el efecto de las siguientes variables sobre la mediana del tiempo de supervivencia posrecurrencia de la cohorte: año de publicación del estudio, edad, intervalo libre de enfermedad, patología localizada, grado e histología tumoral, porcentaje de pacientes sometidas a CC completa, requerimiento de resección intestinal y la secuencia de CC y quimioterapia de rescate. Se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ , con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

#### Resultados

Se identificaron 40 estudios que cumplieron los criterios de inclusión y comprendieron 2 019 pacientes; 13 de los cuales se publicaron entre 1983 y 2000 y 27 (67.5%) entre 2001 y 2007. Doce de los 40 ensayos utilizaron un diseño prospectivo no aleatorizado, 27 fueron análisis retrospectivos y hubo 1 estudio retrospectivo de casos y controles. El número de mujeres en cada estudio de cohorte osciló entre 12 y 267, con una mediana de 34 y un promedio de 50.5. La definición de CC secundaria óptima varió entre los ensayos y en la mayoría se definió como de 1 cm o menos ( $n = 17$ , 972 pacientes o 48.1%). La media del porcentaje de mujeres en cada cohorte sometida a resección quirúrgica óptima fue del 70.3% (22.2% a 100%) y se logró citorreducción completa en el 52.2% (9.4% a 100%). La media del tiempo de cirugía fue de 233 minutos y la pérdida de sangre promedio, de 587 ml. La media del porcentaje de pacientes en cada cohorte sometido a resección intestinal en el momento de la CC fue del 40.5% (0% al 80%). En 36 estudios (1 613 pacientes) se informó una tasa de morbilidad perioperatoria significativa media del 19.2% (0% a 88.8%) y una mortalidad perioperatoria promedio del 1.2% (0% a 5.5%) en 37 ensayos. En todas las cohortes, la mediana del tiempo de supervivencia luego de la CC para la recurrencia del CO fue de 30.3 meses (10 a 62 meses). En 30 ensayos (1 599 pacientes) se brindó información sobre la terapia posoperatoria y en 1 221 casos se documentó quimioterapia intraperitoneal o sistémica; el platino solo o en combinación se administró intravenosamente o intraperitonealmente en 838 mujeres. Veinticuatro pacientes recibieron radioterapia intraoperatoria durante la citorreducción secundaria y 49, radioterapia posoperatoria; mientras que en 6 casos se documentó el tratamiento con terapia hormonal posoperatoria.

La mediana de intervalo libre de enfermedad antes de la CC para el CO recurrente fue de 20.2 meses. Las cohortes con una mediana de intervalo libre de enfermedad  $< 12$  meses antes de la CC tuvieron una mediana de supervivencia de 28.5 meses comparada con 31.7 meses para las cohortes con una mediana de intervalo libre de enfermedad  $> 24$  meses;

aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el análisis de regresión lineal simple hubo una asociación estadísticamente significativa entre el año de publicación del estudio y la mediana del tiempo de supervivencia de la cohorte. Cada año de incremento en el año de publicación se asoció con un aumento de 1.12 meses en la mediana del tiempo de supervivencia ( $p = 0.002$ , IC 95% 0.43 a 1.82 meses). El único parámetro clínico asociado significativamente con la supervivencia fue la enfermedad residual. Por cada 10% de incremento en el porcentaje de pacientes que presentó enfermedad residual óptima, hubo un aumento en 2.69 meses en la mediana del tiempo de supervivencia (IC 95% 0.90 a 4.49 meses,  $p = 0.004$ ). Cada 10% de incremento en el porcentaje de mujeres con resección quirúrgica completa se asoció con un aumento en la mediana del tiempo de supervivencia de 2.84 meses (IC 95% 1.29 a 4.38 meses,  $p = 0.0008$ ). El análisis de regresión lineal simple no mostró una asociación estadísticamente significativa entre el año de publicación y el porcentaje de pacientes en cada cohorte con CC completa por recurrencia en el CO ( $p = 0.62$ ). En el análisis bivariado, hubo una correlación positiva entre el porcentaje de pacientes en cada cohorte con CC óptima y el porcentaje con CC completa ( $r = 0.81$ ). En el análisis de regresión lineal múltiple, después del ajuste por otros factores, las únicas variables predictivas estadísticamente significativas fueron el porcentaje de pacientes con citorreducción completa y el año de publicación. Por cada 10% de incremento en el porcentaje de mujeres con CC completa, hubo un aumento en 3 meses en la mediana del tiempo de supervivencia (IC 95% 0.50 a 5.53 meses,  $p = 0.019$ ). Según las estimaciones del modelo de regresión, la mediana del tiempo de supervivencia de la cohorte osciló entre 18 meses y 48 meses a medida que el porcentaje de mujeres con CC completa aumentó del 0% al 100%.

### Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron que el único parámetro clínico que se asoció en forma significativa e independientemente con el tiempo de supervivencia posrecurrencia del CO fue el porcentaje de pacientes con CC completa. Destacan, que el suyo es el primer ensayo que definió cuantitativamente los beneficios en la supervivencia debidos a la CC exitosa para el CO recurrente en una gran cohorte de pacientes. Al respecto, el análisis de regresión lineal múltiple, mostró que por cada 10% de incremento en el porcentaje de mujeres con CC completa, hubo un aumento en 3 meses en la mediana del tiempo de supervivencia. El único otro factor predictivo independientemente asociado con la supervivencia fue el año de publicación. Este último efecto también fue observado en otros metanálisis y posiblemente refleja la mejoría en la calidad global de los tratamientos oncológicos con el tiempo.

El tiempo promedio de CC fue de aproximadamente 4 horas y la pérdida de sangre fue menor de 600 ml, comparable a las cirugías primarias, y la morbilidad (19.2%) y la mortalidad (1.2%) posoperatorias se encontraron en un riesgo aceptable.

Señalan los investigadores que pueden extraerse conclusiones relevantes para la práctica clínica a partir de este análisis. Primero, en los casos con CO recurrente se logró la CC óptima en aproximadamente el 70% y más del 50% de las mujeres lograron la citorreducción completa (sin tumor residual macroscópico). Segundo, la mediana del tiempo de supervivencia posrecurrencia de 30.3 meses luego de la citorreducción es comparable favorablemente con los estudios de fase II y III en pacientes con CO epitelial recurrente sensible al platino tratadas con quimioterapia solamente. Por último,

parece razonable adoptar la citorreducción completa como el objetivo quirúrgico más apropiado en la CC por CO recurrente.

En conclusión, en las mujeres sometidas a citorreducción por CO recurrente, la CC completa se asoció independientemente con el tiempo de supervivencia posrecurrencia y, en estos casos, el objetivo quirúrgico debe ser la resección de toda la enfermedad macroscópica.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/103579](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/103579)

## 2 - Ecografía Doppler en Obstetricia: del Diagnóstico de la Anemia Fetal al Tratamiento de los Fetos con Restricción del Crecimiento Intrauterino

Mari G

University of Tennessee Health Science Center, Memphis, EE.UU.

*[Doppler Ultrasonography in Obstetrics: From the Diagnosis of Fetal Anemia to the Treatment of Intrauterine Growth-Restricted Fetuses]*

**American Journal of Obstetrics and Gynecology**  
200(6):613-613, Jun 2009

*Se describe la utilidad de la ecografía Doppler en el diagnóstico de procesos fetales como la anemia, con énfasis en la necesidad de establecer criterios para una evaluación de la restricción del crecimiento intrauterino.*

Entre las aplicaciones de la ecografía Doppler (Eco-D) en obstetricia se destaca el estudio de la circulación en la arteria umbilical (AU), la cual es anormal en los fetos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). De este modo, la evaluación mediante Eco-D se asocia con una menor mortalidad perinatal en los embarazos de alto riesgo. Asimismo, el estudio por Eco-D de la arteria cerebral media (ACM) permite el diagnóstico de anemia fetal sin la necesidad de realizar procedimientos invasivos.

En este contexto, el autor se propuso la revisión y la discusión acerca del análisis de los datos reunidos por medio de la Eco-D en diferentes afecciones fetales, con énfasis en la evaluación del RCIU.

### Aspectos controvertidos

La Eco-D se ha asociado con contradicciones clínicas y técnicas en la interpretación de los resultados. Entre otros, el autor menciona que, en algunos estudios, los cambios en el índice de pulsatilidad (IP) de la ACM se vinculan con la pérdida de la preservación de la circulación cerebral y la muerte fetal. Sin embargo, en otras publicaciones se ha señalado que estos cambios son demasiado veloces para brindar una utilidad clínica. Por otra parte, se ha descrito que el IP se asocia con diferentes patrones en los fetos con RCIU. En consecuencia, se especula que no pueden generalizarse los diferentes resultados a todos los fetos afectados.

Del mismo modo, algunos investigadores han sugerido que las alteraciones de la señal obtenida por Eco-D de las arterias uterinas son un factor predictivo vinculado con el riesgo de eclampsia. Sin embargo, en otros ensayos se ha citado que, si bien un IP anormal puede predecir la aparición de eclampsia en el segundo trimestre del embarazo, el incremento del índice de resistencia constituye un factor predictivo de RCIU en pacientes de alto riesgo. No obstante, el autor advierte que no se ha establecido la semana de embarazo más apropiada para

la evaluación de las arterias uterinas por Eco-D, ni se ha definido si el IP o el índice de resistencia representan los parámetros más eficaces.

Además, la inversión del flujo en la AU se vincula con una obstrucción de al menos el 70% de la circulación placentaria, por lo cual la presencia de esta alteración se utiliza en general como referencia para la inducción del nacimiento en fetos con RCIU. Sin embargo, sobre la base de su experiencia personal, el autor manifiesta que la inversión del flujo en la AU no constituye una indicación absoluta para inducir el nacimiento, en especial antes de la semana 32 de gestación. Asimismo, recuerda que el intervalo que transcurre entre la aparición de la inversión del flujo y el RCIU es más prolongado en el embarazo gemelar.

Por otra parte, el investigador menciona que, en la evaluación mediante Eco-D del ductus arteriovenoso, se describen 2 picos y un nadir relacionado con la contracción auricular, denominado onda A. Si bien la inversión del flujo en la onda A se considera un parámetro anómalo, el autor hace hincapié en que su utilización como indicador de la necesidad de inducir el nacimiento no se fundamenta en evidencias científicas apropiadas. Considera que la presencia de inversión de flujo en la onda A puede explicarse por la existencia de una fase de transición durante la cual se observan ondas normales y anómalas en el eje ecográfico longitudinal de los fetos con RCIU. Por lo tanto, se propone la utilización de un índice en el cual se combinan la onda sistólica, la fase de relajación isovolumétrica y la onda A. Este nuevo parámetro se asocia con un mayor valor predictivo relacionado con el pronóstico fetal en comparación con el uso de la onda A como única variable.

### **Elección de los vasos y análisis de las ondas**

De acuerdo con el autor, existen controversias vinculadas con la forma de evaluar mediante Eco-D la AU. En función de su experiencia, sugiere el examen de este vaso en el segmento libre del cordón umbilical, aunque admite que, en presencia de inversión del flujo, debe intentarse la evaluación en la proximidad de la inserción de la AU en la placenta, ya que la inversión de flujo suele ser más grave en ese segmento.

En cuanto a la ACM, se recomienda su examen en la región vecina a su nacimiento en la carótida interna, dado que los valores de referencia del IP y la velocidad sistólica máxima (VSM) han sido determinados para ese segmento. En relación con las arterias uterinas, se sugiere su evaluación en el segmento inmediatamente posterior al cruce con los vasos ilíacos.

El investigador afirma que no es suficiente con el análisis de 3 ondas seleccionadas de entre un grupo de 5 a 15 señales obtenidas. Su observación se fundamenta en la posibilidad de obtener resultados anormales en el IP de la AU en fetos normales, en especial en presencia de oligoamnios. Asimismo, numerosos vasos pueden asociarse con anomalías en las ondas en la Eco-D después de las contracciones uterinas o de una desaceleración fetal.

En este contexto, recuerda que la VSM en la ACM se utiliza para el diagnóstico de anemia fetal. Se prefiere una observación durante 5 a 10 minutos para obtener entre 50 y 100 ondas en por lo menos 3 grupos de medición. Sin embargo, esta técnica se asocia con un error del 5% a 10% atribuido a que los resultados corresponden a una tendencia y no a un valor aislado. Por lo tanto, en presencia de valores apenas superiores al intervalo normal, se propone repetir la Eco-D en 48 a 72 h, ya que, ante el incremento de la alteración, se recomienda la realización de una evaluación invasiva. Por el contrario, la persistencia o el descenso de los valores constituyen indicadores para evitar los procedimientos invasivos y, de este modo, se reduce el número de casos falsos

positivos. El autor destaca que, con la aplicación de esta normativa, en su grupo de trabajo no fue necesaria la realización de una cordocentesis diagnóstica en ningún feto de riesgo.

Por otra parte, en los fetos con RCIU se sugiere el examen de entre 500 y 1 000 ondas obtenidas por Eco-D, tanto para la AU como para la ACM. Se propone la evaluación de ambos vasos en hasta 3 grupos de señales Doppler diferentes, separadas por 5 a 10 minutos y en ausencia de movimientos fetales. En caso de verificarse un IP en límites normales en el primer grupo de ondas examinadas, puede no ser necesaria la realización de una nueva evaluación inmediata, con la posibilidad de repetir el estudio en 1 o 2 semanas en función de la edad gestacional. Ante la comprobación de valores normales en el nuevo examen, debe considerarse que el feto es estructuralmente pequeño, sin necesidad de un nuevo control mediante Eco-D. Por el contrario, en presencia de valores anormales de IP para ambos vasos, se recomienda completar la evaluación de otros 2 grupos de ondas, para confirmar o descartar el resultado anómalo de la Eco-D. Ante resultados contradictorios puede sospecharse la existencia de una fase de transición que precede a la instalación de las alteraciones definitivas.

En relación con la evaluación por Eco-D de las arterias uterinas, el autor recuerda que no se ha definido con exactitud el mejor segmento de visualización, el intervalo de valores normales y los marcadores bioquímicos que pueden complementar la información obtenida mediante el análisis de las ondas. Sobre la base de la bibliografía disponible, se propone la realización de la Eco-D de estos vasos en mujeres con antecedentes de preeclampsia o un embarazo previo con RCIU, así como en presencia de niveles maternos elevados de alfa-fetoproteína o gonadotropina coriónica no atribuidos a otras causas. La verificación de un IP normal se asocia con un valor predictivo negativo superior al 90% para descartar la progresión a preeclampsia o RCIU. Cuando se confirma una alteración en este parámetro se propone un seguimiento más cuidadoso, dado que el valor predictivo positivo de este método en la población de riesgo se estima en 50% a 75%.

Por otra parte, se señala que la realización de Eco-D en los fetos con RCIU grave suele ser sencillo, como consecuencia de los menores índices de motilidad y de movimientos respiratorios secundarios al menor consumo energético. A pesar de que se dispone de numerosas publicaciones relacionadas con el RCIU, el autor admite que aún debe definirse el tratamiento apropiado de estos fetos. Se atribuye parte de la controversia al error de considerar a todos los fetos con RCIU como un grupo poblacional homogéneo. En este sentido, se ha propuesto una clasificación basada en parámetros biométricos, clínicos y vinculados con la Eco-D. Asimismo, sostiene que es erróneo señalar como causa del RCIU a la insuficiencia placentaria, caracterizada por la ausencia de cambios fisiológicos de las arterias espiraladas durante la invasión trofoblástica. Por el contrario, el autor presume que los esfuerzos deberían dirigirse a la prevención de la aparición del RCIU en lugar de al tratamiento de la causa específica de la insuficiencia placentaria. En este contexto, recuerda que se han descrito casos de RCIU idiopáticos sin alteraciones placentarias, cuyas anomalías en la Eco-D pueden predecirse en forma casi diaria, con la posibilidad de planificar el nacimiento.

De todos modos, se admite que la realización de estudios aleatorizados para definir la utilidad de la Eco-D en la decisión de elegir el momento del nacimiento en los fetos con RCIU es motivo de debate. El autor considera que los ensayos de estas características en la población fetal pueden vincularse con sesgos metodológicos, aunque señala que una evaluación en el grupo de fetos de entre 29 y 34 semanas de edad

gestacional con RCIU podría ser útil para determinar el pronóstico a largo plazo.

Asimismo, manifiesta la importancia del entrenamiento de los profesionales que realizan estos estudios diagnósticos, cuya certificación inicial debería dirigirse en principio a la evaluación de la ACM, la AU y las arterias uterinas. No obstante, reconoce que, debido a la naturaleza dinámica de la Eco-D, el aprendizaje no debe limitarse solamente a esos territorios vasculares.

### Conclusiones

La Eco-D constituye el método de elección para el diagnóstico de anemia fetal y representa una herramienta eficaz para la evaluación prenatal de los fetos con RCIU. El autor concluye que, mediante investigaciones futuras con la inclusión de ensayos aleatorizados, podrá estudiarse la historia natural del RCIU para comprender de manera adecuada su etiología y, de este modo, definir el tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108299](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108299)

## 3 - Diagnóstico Genético Preimplantacional: Últimos Avances

Basille C, Frydman R, Achour-Frydman N y colaboradores

Hôpital Antoine Béchère; Univ Paris-Sud, Clamart, Francia

[Preimplantation Genetic Diagnosis: State of the Art]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 145(1):9-13, Jul 2009

*El diagnóstico genético preimplantacional es una técnica que requiere la participación de diferentes especialistas y constituye una opción a brindar ante el riesgo de transmisión genética de enfermedades graves.*

El análisis genético de las células embrionarias permite seleccionar e implantar embriones sanos en el útero materno. Este método incluye el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) y aumenta la probabilidad de que los individuos con enfermedades genéticas tengan hijos sanos sin necesidad de realizar procedimientos prenatales invasivos. El DGP fue perfeccionado gracias a los avances de las técnicas de biología molecular y fertilización *in vitro*. Su primera aplicación tuvo lugar en Inglaterra a principios de la década de 1990. Entre sus aplicaciones exitosas se incluyó la prevención de la adrenoleucodistrofia, del retraso mental ligado al cromosoma X y del déficit de ornitina transcarbamilasa. El objetivo del presente artículo fue evaluar las características del DGP.

### Método

#### Biopsia

El primer paso para realizar el DGP es la fertilización *in vitro* con inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI), llevada a cabo con el objetivo de obtener embriones. En general, dichos embriones son biopsiados luego de 3 días de crecimiento una vez alcanzado el estadio de 8 células. La apertura de la zona pelúcida puede llevarse a cabo mediante técnicas mecánicas o químicas, entre otras. Una vez divididos los núcleos es posible seleccionar 1 o 2 blastómeros para llevar a cabo la biopsia y el análisis genético. Luego, los embriones seleccionados son transferidos al útero para su implantación. En todos los casos resulta importante contar con la cantidad suficiente de embriones para poder llevar a cabo la selección.

A propósito, debe considerarse que la frecuencia de implantación asociada al DGP no es tan elevada como la relacionada con la fertilización *in vitro* clásica.

En determinadas ocasiones puede ser necesario realizar una biopsia del cuerpo polar luego de su extrusión desde el oocito. Esta técnica permite evaluar la contribución materna en términos de translocaciones o mutaciones genéticas y se emplea como alternativa del DGP para detectar aneuploidías, trastorno más frecuente cuanto mayor edad tiene la paciente. Además, es de utilidad en lugares donde la selección embrionaria se encuentra prohibida. Otra opción es la biopsia del blastocisto una vez transcurridos 5 o 6 días de la inseminación. Esta técnica tiene la ventaja de permitir el análisis genético de más células que serán obtenidas del trofoectodermo sin afectar las células que darán origen al feto. Si bien la información sobre el éxito de la biopsia de blastocisto es limitada, se sugirió que se asocia con un índice de implantación más elevado en comparación con lo observado al analizar embriones luego de 3 días de la fertilización.

### Análisis genético

Las técnicas de análisis genético son diversas y se eligen según la enfermedad que se desea prevenir. Ante la posibilidad de anomalías cromosómicas y trastornos ligados al cromosoma X es preferible realizar hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Dicha técnica se efectúa mediante sondas de ADN marcadas con fluorocromos. Por ejemplo, para evitar trastornos ligados al cromosoma X se utilizan sondas que se unen al centrómero de los cromosomas X e Y. En cambio, la detección de translocaciones robertsonianas o recíprocas requiere la utilización de una sonda por cromosoma o de tres sondas diferentes, respectivamente. Entre las limitaciones de la FISH se menciona la posibilidad de fracaso de la hibridación y la superposición de dos sondas que se expresarán como una única señal fluorescente. Esta última posibilidad aumenta en la medida en que lo hace la cantidad de sondas empleadas.

El análisis molecular se realiza mediante una reacción en cadena de polimerasa (PCR) que permite amplificar secuencias conocidas de ADN que pueden relacionarse con la presencia de mutaciones. Para lograr un nivel elevado de eficiencia y precisión de la PCR es necesario evitar el fracaso de la amplificación, la contaminación y la ausencia de alelos de interés. Este último acontecimiento puede guardar relación con la desnaturalización ineficiente del ADN y la degradación de uno de los alelos durante la PCR y es más importante en presencia de trastornos autosómicos dominantes o individuos heterocigóticos.

La FISH sólo permite la detección simultánea de pocos cromosomas en una célula. En cambio, la hibridación genómica comparativa (HGC) es una técnica más nueva que brinda la posibilidad de realizar una cariotipificación completa en una sola célula. De este modo se pueden identificar desequilibrios cromosómicos. No obstante, la HGC no permite detectar poliploidías y translocaciones equilibradas. Una limitación de la técnica es que su duración de 72 horas resulta incompatible con el tiempo disponible para realizar el DGP. Por lo tanto, es necesario disponer de un método más simple y breve. La mejoría del diagnóstico molecular también requerirá el empleo de PCR cuantitativa y tecnología de microarreglos de ADN. De hecho, los microarreglos con sondas correspondientes a mutaciones de oligonucleótidos serán de utilidad para el diagnóstico de los trastornos genéticos.

### Indicación

El DGP se encuentra prohibido en países como Italia y Alemania. En Finlandia, Portugal y otras regiones se practica

en ausencia de regulación gubernamental. En cambio, está permitido en España, Francia, Dinamarca y el Reino Unido, entre otros países. De acuerdo con la ley francesa el DGP se puede realizar ante la probabilidad elevada de que un hijo padezca una enfermedad grave e incurable. En general, las parejas que solicitan este diagnóstico tienen hijos con enfermedades genéticas o antecedentes de abortos luego del análisis de las vellosidades coriónicas o la amniocentesis. Además, algunas parejas son portadoras de enfermedades genéticas familiares o descubiertas como consecuencia de infertilidad masculina.

El DGP está indicado en presencia de alteraciones cromosómicas generalmente resultantes de translocaciones robertsonianas o recíprocas, inversiones, inserciones y mosaicismo germinal. También se aplica ante el riesgo de enfermedades ligadas al cromosoma X o a trastornos de un único gen. Las indicaciones más frecuentes en caso de trastornos autosómicos recesivos son la posibilidad de fibrosis quística, talasemia beta y atrofia muscular espinal, entre otras. Respecto de las entidades autosómicas dominantes, su aplicación tiene lugar ante la posibilidad de distrofia miotónica tipo 1, enfermedad de Huntington y neurofibromatosis. El síndrome de X frágil, la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia son las entidades ligadas al cromosoma X más investigadas mediante DGP. Entre las aplicaciones más recientes se incluye la aloinmunización materno-fetal y los trastornos del ADN mitocondrial. En todos los casos debe realizarse un asesoramiento de los pacientes en términos de riesgos, beneficios y alternativas diagnósticas.

## Resultados

De acuerdo con lo informado por la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) en 2004 se realizaron 1 192 diagnósticos genéticos preimplantacionales. El 76% de las indicaciones de biopsias se relacionaron con la posibilidad de detectar anomalías cromosómicas. El 93% de los análisis permitieron obtener el diagnóstico de una enfermedad que era transmisible en el 25% de los casos. El 71% de los embriones se biopsió con el propósito de detectar enfermedades monogénicas y el 88% de los análisis permitió arribar a un diagnóstico que coincidió con una enfermedad transmisible en el 52% de los casos. Según lo referido por la agencia de biomedicina de Francia, en el 70% de los embriones biopsiados se definió un diagnóstico que se correspondió con una enfermedad transmisible en el 60% de los casos. Además, la ESHRE informó un índice de implantación asociado con el DGP del 17%. Dicho índice es inferior en comparación con el correspondiente a los ciclos de fertilización *in vitro* mediante ICSI. Cada intento de recuperación de óvulos o de transferencia de embriones se asoció con un índice de embarazo del 18% y 25%, respectivamente. Esto resultó en 679 embarazos y 528 nacimientos. Los estudios de seguimiento de los niños nacidos luego de procedimientos de DGP son escasos. No obstante, la información disponible no permite sugerir el aumento de la incidencia de trastornos mentales o psicomotores luego de 2 años de seguimiento. Tampoco se halló un aumento de la frecuencia de trastornos neonatales relacionado con el DGP.

## Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal es recomendado con el propósito de confirmar los resultados del DGP una vez logrado el embarazo. No obstante, la necesidad de realizarlo se evaluará en cada caso según la cantidad de blastómeros biopsiados, el riesgo de diagnóstico erróneo y los cromosomas involucrados. En caso de enfermedades no invasivas ligadas al cromosoma

X es posible evaluar el sexo mediante la obtención de ADN libre de la circulación materna. En consecuencia, el diagnóstico prenatal sólo se realizará en los fetos de sexo masculino. Es necesario brindar un asesoramiento completo a los pacientes ya que en general no están de acuerdo con la realización del diagnóstico prenatal una vez efectuado el DGP.

## Discusión

No deben dejarse de lado las cuestiones éticas y prácticas relacionadas con la técnica. En primer lugar, es costosa para el equipo terapéutico y físicamente demandante para los pacientes. Además, resulta invasiva para el embrión y puede asociarse con un riesgo de mosaicismo. En los Estados Unidos se practicó el DGP para evitar la anemia de Fanconi. Dicha práctica fue combinada con la tipificación del antígeno leucocitario humano (HLA) y resultó en el nacimiento de un niño sano. En Francia se permitió la realización de DGP con el propósito de tipificar el HLA de embriones con riesgo de trastornos genéticos. Esta práctica fue aceptada cuando existían hermanos mayores con enfermedades genéticas que necesitaban un trasplante de células madre pasibles de ser obtenidas de la sangre de cordón umbilical del recién nacido con el HLA compatible.

La detección sistemática genética preimplantacional permite revelar aneuploidías en pacientes con cariotipos normales. Los cromosomas evaluados deben ser aquellos involucrados con mayor frecuencia en la aparición de aneuploidías: 13, 18, 21, X e Y. Esta técnica es especialmente útil para aumentar la posibilidad de implantación en pacientes añosas o subfértiles.

En diferentes estudios no aleatorizados se informó que el DGP aumenta el índice de implantación y disminuye la frecuencia de abortos espontáneos. En cambio, en estudios controlados y aleatorizados realizados en pacientes de edad no se hallaron beneficios en términos de frecuencia de nacimientos exitosos. De acuerdo con lo antedicho, la utilidad del DGP es discutida. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas. Entre las indicaciones más discutidas desde el punto de vista ético se incluye la predisposición genética para padecer cáncer. Aún se encuentra prohibida su utilización para seleccionar el sexo en ausencia de indicación médica.

## Control de calidad

De acuerdo con las recomendaciones elaboradas por la *Preimplantation Genetic Diagnosis International Society*, no existen procedimientos formales para controlar la eficiencia de los laboratorios donde se efectúa el DGP y otras técnicas similares. Es fundamental contar con un control de calidad adecuado y el cumplimiento de determinados parámetros como la cantidad de células recolectadas mediante la biopsia embrionaria, el control de la contaminación y la frecuencia de resultados favorables. Otra cuestión importante es la confirmación diagnóstica con el propósito de comparar los resultados de los procedimientos con los parámetros de referencia disponibles.

## Conclusión

El DGP es una técnica que requiere la participación de diferentes especialistas y constituye una opción a brindar ante el riesgo de transmisión genética de enfermedades graves. En la actualidad se considera que su aplicación permite obtener resultados favorables. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

#### 4 - Tratamiento Laparoscópico de las Masas Anexiales Complicadas Durante el Primer Trimestre de Embarazo

Ko M, Lai T, Chen S

Cheng Hsin Medical Center; Cathay General Hospital, Taipei, Taiwán

[*Laparoscopic Management of Complicated Adnexal Masses in the First Trimester of Pregnancy*]

**Fertility and Sterility** 92(1):283-287, Jul 2009

*La extracción de masas anexiales durante el embarazo mediante técnicas laparoscópicas es segura y efectiva y disminuye la posibilidad de complicaciones materno-fetales en comparación con la laparotomía.*

Se estima que un promedio de 1 de cada 600 embarazos se complica debido a la presencia de masas anexiales generalmente benignas. De hecho, las masas anexiales resultan malignas en el 1% a 8% de los casos. En general, dichas masas se corresponden con quistes lúteos, teratomas quísticos benignos o quistes dermoides. El tratamiento de estas pacientes es discutido ya que los procedimientos quirúrgicos pueden ser peligrosos para la madre y el feto y ocasionar partos prematuros entre otras complicaciones.

La mayoría de las mujeres que presentan una masa anexial durante el primer trimestre de embarazo son sometidas a laparotomía. No obstante, se sugirió que la vía laparoscópica es más adecuada. Además, en la medida de lo posible, la cirugía debe posponerse ya que en la mayoría de los casos los quistes son funcionales y pueden desaparecer espontáneamente durante el segundo trimestre de embarazo. En ausencia de resolución espontánea la masa anexial deberá extirparse ya que el cuadro puede complicarse. Entre las complicaciones se incluye la torsión y la ruptura. También es posible que el retraso diagnóstico sea contraproducente en presencia de un cuadro maligno.

El presente estudio se efectuó con el objetivo de brindar información sobre el tratamiento por vía laparoscópica de las pacientes que presentan masas anexiales complicadas durante el primer trimestre del embarazo. Asimismo, se evaluó la seguridad y viabilidad de la realización del procedimiento laparoscópico durante el primer trimestre de embarazo y se consideró la evolución materna y fetal.

##### Pacientes y métodos

El estudio fue retrospectivo y se realizó mediante el análisis de las historias clínicas de embarazadas que habían recibido tratamiento laparoscópico debido a la presencia de una masa anexial benigna. Se consideraron las características obstétricas y las complicaciones quirúrgicas de las pacientes. Para realizar la laparoscopia se utilizó anestesia general e intubación endotraqueal y se efectuó un monitoreo continuo de los signos vitales y otros parámetros maternos y fetales de interés.

El procedimiento quirúrgico se realizó con las pacientes en posición de Trendelenburg y la mesa de operaciones inclinada hacia la izquierda. En primer lugar se efectuó la insuflación abdominal con dióxido de carbono. La presión intraabdominal se mantuvo en 15 mm Hg. Se utilizaron dos o tres trócares para laparoscopia que fueron insertados en la región subumbilical. Los procedimientos realizados fueron cistectomías, ooforectomías, aspiraciones o destorsiones.

Una vez finalizada la cirugía, las pacientes fueron tratadas con paracetamol y 50 mg/día de progesterona por vía intramuscular para lograr el sostén hormonal lúteo. Las mujeres que cursaban menos de 10 semanas de gestación recibieron dos tomas diarias de 200 mg de progesterona micronizada hasta llegar a la semana

10 de embarazo. Luego de 2 semanas de la operación, las pacientes estuvieron en condiciones de retomar sus actividades cotidianas.

##### Resultados

Se incluyeron 11 mujeres de 29.5 años en promedio y una edad gestacional de 4 a 12 semanas. Los cuadros que motivaron la laparoscopia fueron la presencia de quistes ováricos grandes, persistentes o rotos y sangrantes y las torsiones anexiales. En la mayoría de los casos se realizaron cistectomías. Las torsiones anexiales fueron resueltas mediante destorsión. Asimismo, en algunos casos se realizó aspiración quística u ooforectomía. No se observaron complicaciones quirúrgicas y todas las pacientes lograron una recuperación adecuada sin afectación del embarazo. La mayoría de las embarazadas dieron a luz niños a término por vía vaginal.

##### Discusión

El empleo de técnicas laparoscópicas es cada vez más frecuente ante la necesidad de extraer masas anexiales durante el embarazo. Entre las ventajas de la laparoscopia en comparación con la laparotomía se incluye el nivel superior de tolerabilidad por parte de la embarazada. Esto se debe a que la incisión necesaria para realizarla es más pequeña y la intervención resulta menos dolorosa en comparación con el empleo de laparotomía. Asimismo, el posoperatorio es bien tolerado ya que la actividad gastrointestinal se recupera rápidamente y la estadía hospitalaria es breve. A pesar de lo antedicho, la información sobre el empleo de técnicas laparoscópicas durante los primeros meses de embarazo es escasa. Según lo informado, la extracción de masas anexiales durante el embarazo mediante técnicas laparoscópicas es segura y efectiva y disminuye la posibilidad de complicaciones materno-fetales en comparación con la laparotomía. Además, los datos disponibles permiten indicar que en general los procedimientos laparoscópicos no afectan la evolución del embarazo aunque se realicen durante el primer trimestre.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la realización de laparoscopia no se asoció con la aparición de parto prematuro, irritación peritoneal o peritonitis química. La evitación de esta última complicación requiere una irrigación pélvica adecuada y una remoción minuciosa de los contenidos quísticos que pueden esparcirse en la cavidad abdominal. La indicación de cirugía anexial durante el primer trimestre de embarazo debe hacerse en presencia de lesiones anexiales complicadas. Dichas lesiones incluyen la torsión o la ruptura quística con hemorragia incontrolable mediante tratamiento hemostático.

Entre las dificultades y los riesgos asociados con la realización de laparoscopia durante el embarazo se destaca el obstáculo para la visualización adecuada del campo quirúrgico que supone el útero grávido y la imposibilidad de utilizar un elevador uterino. Además, aún no queda claro el efecto que tiene el neumoperitoneo sobre el útero y el feto. Según lo observado en animales de experimentación, la insuflación con dióxido de carbono puede generar hipoxia materna y fetal, acidosis e hipercapnia. Otras consecuencias del neumoperitoneo pueden ser la disminución del flujo sanguíneo uterino y la hipoxia secundaria a la disminución de retorno venoso materno. También debe considerarse que la anestesia puede tener efectos negativos aunque no se considere teratogénica. A propósito, la mayoría de los anestésicos, relajantes musculares y agentes derivados de la morfina no se consideran teratogénicos o tóxicos para el feto.

En presencia de un útero grávido que alcanza o supera el nivel umbilical debe considerarse que la inserción de la aguja de Veress puede resultar en la punción uterina accidental. En estos casos se recomienda realizar la punción bajo guía

ecográfica e insertar la aguja en la región supraumbilical en dirección opuesta al útero mientras éste es empujado hacia la izquierda para evitar lesiones accidentales. Es decir, es recomendable acceder a la cavidad abdominal mediante apoyo visual ecográfico. También se sugirió la seguridad de la laparoscopia abierta, aunque dicha técnica no fue evaluada en el presente estudio. Según las recomendaciones elaboradas por la *Society of the American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*, la laparoscopia abierta efectuada según la técnica de Hasson y la utilización de la aguja de Veress son opciones seguras y efectivas si el lugar de acceso al abdomen se calcula según la altura del fondo uterino y la pared abdominal se mantiene elevada durante la entrada a la cavidad. También puede contarse con maniobras de manipulación uterina extracorpórea como la inclinación de la mesa de operaciones.

Según los resultados de diferentes estudios, la insuflación abdominal no tiene efectos deletéreos sobre la madre o el feto siempre que el dióxido de carbono se mantenga dentro de niveles normales. Además, el embarazo es una condición de naturaleza hiperdinámica desde el punto de vista circulatorio y favorece la excreción del dióxido de carbono que difunde a través de la placenta. No obstante, debe considerarse la posibilidad de otras complicaciones durante la anestesia como la hipovolemia, la hipotensión y la hipoxia. Para evitar dichas complicaciones se recomienda realizar los cambios de posición y las maniobras de insuflación y exuflación en forma lenta y mantener la presión intraabdominal en un nivel inferior a 15 mm Hg. En embarazos de menos de 10 semanas puede administrarse progesterona para limitar las hemorragias posquirúrgicas. Siempre deben monitorearse los signos vitales del feto durante los períodos prequirúrgico y posquirúrgico. Son necesarios estudios adicionales sobre la eficacia y la seguridad de la laparoscopia durante el primer trimestre de embarazo.

## Conclusión

La cirugía laparoscópica puede resultar segura para el tratamiento de las pacientes que presentan masas anexiales complicadas durante las primeras etapas del embarazo. Dicha técnica también es de utilidad para la extracción de masas anexiales no complicadas con el fin de evitar complicaciones y procedimientos de emergencia.

 Información adicional en [www.siicalud.com/dato/resiic.php/108320](http://www.siicalud.com/dato/resiic.php/108320)

## 5 - El Modelo de los Dos Estadios de la Preeclampsia: Variaciones Acerca del Tema

Roberts J, Hubel C

University of Pittsburgh, Pittsburgh, EE.UU.

[The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme]

Placenta 30(Supl. 1):32-37, Mar 2009

*La alteración en el remodelamiento de los vasos sanguíneos que irrigan la placenta, junto con factores constitucionales, genéticos y ambientales contribuirían a la aparición de la preeclampsia.*

Desde hace varios años se describe a la preeclampsia (PE) como una enfermedad que tiene dos estadios, el primero, consecuencia de la disminución de la perfusión de la placenta, conduce al segundo, que es el síndrome que se presenta en la madre. Los autores de este artículo postulan

que el primer estadio, que estaría causado por una alteración en el remodelamiento de los vasos sanguíneos maternos que irrigan el espacio intervillósario no sería suficiente para causar la enfermedad, dado que se han demostrado signos de disminución de la perfusión de la placenta en mujeres sin PE pero cuyos fetos presentaban restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Asimismo, en un tercio de las embarazadas con parto pretérmino se han observado alteraciones del remodelamiento de los vasos sanguíneos placentarios. Con este fundamento se ha propuesto que para la aparición de la PE deben estar presentes diversos factores maternos –constitucionales, genéticos, ambientales y relacionados con el estilo de vida– influidos por los cambios fisiológicos que se producen en el embarazo y por la alteración de la perfusión de la placenta. Muchas de estas características maternas son factores de riesgo para la aparición de enfermedad cardiovascular en los años posteriores.

El otro componente del modelo es el nexo entre los dos estadios de la PE, y se ha postulado que diversas sustancias producidas por estrés oxidativo, producto de la hipoperfusión placentaria, con la consecuente activación de los monocitos y los neutrófilos favorecerían la liberación de citoquinas, factores inhibidores de la angiogénesis, micropartículas provenientes del sinciotrofoblasto y otros productos que se activarían en los espacios intervillósarios y que tendrían efecto sistémico.

Sin embargo, en función de los conocimientos adquiridos en los últimos años los autores proponen algunas modificaciones que permitirían explicar mejor la aparición de la PE.

En primera instancia, actualmente se sabe que las alteraciones del desarrollo de la placenta se producen antes de que se inicie el remodelamiento de los vasos sanguíneos que irrigan los espacios intervillósarios. Ya durante el primer trimestre de embarazo se liberarían proteínas placentarias que reflejarían alteraciones en el desarrollo placentario.

## ¿En qué momento se producen las alteraciones placentarias de la PE?

Algunos investigadores señalan que las alteraciones de la placenta relacionadas con la PE se producen antes de que se haya terminado el proceso de remodelamiento de los vasos que irrigan la placenta, en el momento de la diferenciación de la mórula a trofoblasto o de citotrofoblasto a sinciotrofoblasto. El hallazgo de la liberación anómala de proteínas derivadas de la placenta en esta etapa del embarazo sería sugestivo de que las alteraciones en el desarrollo de la placenta se producen más temprano de los que se creía anteriormente. Estas alteraciones serían las causales del RCIU posterior en pacientes con PE. Sin embargo, existe evidencia que demuestra que en las mujeres con PE se producen alteraciones en la invasión trofoblástica de las arterias espiraladas, hecho que ocurre entre las 6 y las 8 semanas de la gestación. Es posible que estas alteraciones precoces del desarrollo de la placenta sean las responsables tanto de las alteraciones de la implantación posteriores como del remodelamiento del lecho vascular placentario que se producen más tardíamente.

## ¿Existen marcadores diferentes de los estadios 1 y 2 de la enfermedad?

Aún no se ha determinado si los marcadores liberados durante el primer trimestre de la gestación son predictores específicos de la PE o si reflejan otros trastornos de la implantación. Dado que en embarazos con RCIU no asociados con PE se ha demostrado la liberación de proteínas placentarias anormales, es probable que estos marcadores no sean específicos de la PE. Muchos de ellos se asocian con alteraciones en el estudio Doppler de las arterias

uterinas y se han observado también en embarazos en los que no se presentaron complicaciones. Estas alteraciones en el estudio por imágenes, evidentes en el segundo trimestre de embarazo, serían el reflejo de trastornos del remodelamiento vascular de los espacios intervlosarios, pero sólo el 50% de las pacientes con dichas alteraciones presentan complicaciones como la PE, el RCIU o el parto pretérmino. Sin embargo, se ha demostrado que las mujeres con alteraciones en el estudio Doppler presentan evidencia de estrés oxidativo, aumento de la concentración de dimetilarginina asimétrica (un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa) y una mayor prevalencia de anticuerpos agonistas contra el receptor de la angiotensina AT1. No obstante, la presencia de estos marcadores tampoco predice la aparición de complicaciones en el embarazo, lo que confirmaría la hipótesis de que las alteraciones de la placentación no son suficientes para causar PE.

La definición de PE es arbitraria, y se basa en valores preestablecidos de presión arterial y de proteinuria, por lo que es posible que algunas mujeres que tienen embarazos con RCIU padezcan alguna forma leve de PE. Es frecuente que estas pacientes presenten valores de distintos marcadores y de presión arterial en un rango intermedio entre los normales y los que se observan en las embarazadas con PE.

Los autores señalan que en las mujeres con embarazos con RCIU, a diferencia de las que presentan PE, no se ha detectado aumento de la concentración del factor inhibidor de la angiogénesis s-Flt, de la fibronectina, la leptina o el exceso de fragmentos del sincitiotrofoblasto, por lo que proponen que estas sustancias tendrían un papel en la aparición de PE.

### ¿Qué sustancias libera la placenta que conducen a la PE?

Tradicionalmente los factores que relacionan los dos estadios de la PE se han considerado como patógenos, pero en la actualidad se postula que estas sustancias podrían ser liberadas por la placenta en respuesta a la hipoperfusión y con el objetivo de optimizar la llegada de nutrientes al producto de la gestación, y que la PE se presentaría en las embarazadas que no pueden tolerar estas modificaciones fisiológicas. El dato que avala esta teoría es que el 70% de los niños nacidos de mujeres con PE no presentan retraso del crecimiento. Si bien aún no se ha comprobado la existencia de factores fetales o placentarios que aumenten la disponibilidad de nutrientes al feto, algunas de las variaciones observadas en la PE, como el aumento de la trigliceridemia, de los ácidos grasos y de la resistencia a la insulina serían adecuadas para favorecer una mayor transferencia de nutrientes. En los niños con RCIU se ha registrado una menor concentración plasmática de aminoácidos, mientras que en los nacidos con RCIU o sin restricción del crecimiento pero de madres que presentaron PE, la concentración de estos aminoácidos está aumentada. Asimismo, se ha demostrado una menor concentración plasmática de triglicéridos y de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad en las mujeres con embarazos con RCIU. Estas observaciones indicarían que en aquellos en los que existe RCIU estos factores, que favorecen la llegada adecuada de nutrientes al feto, estarían ausentes a diferencia de lo que ocurre en la PE y, por lo tanto, el mecanismo por el que se produce el retraso del crecimiento en estas dos situaciones sería diferente. En los embarazos con PE el RCIU se produciría cuando los factores para optimizar la transferencia de nutrientes a través de la placenta son insuficientes, mientras que los retrasos del crecimiento no asociados con PE se deberían a la ausencia de estos factores.

### ¿En todos los embarazos con PE influyen los mismos factores?

No se ha demostrado aún la presencia de un único factor que actúe como nexo entre los dos estadios de la PE común a todos los embarazos en que se presenta esta complicación. Si bien en todos los embarazos en los que se observa PE se ha demostrado la presencia de disfunción endotelial, existen diferentes factores que la pueden inducir, como el estrés oxidativo y los factores inhibidores de la angiogénesis, y aún se desconoce si en todos los casos la disfunción endotelial obedece a las mismas causas. Si las causas que la originan son diferentes, entonces existirían distintos tipos de PE y, por lo tanto, las estrategias para prevenir esta complicación se deberían orientar a los diferentes mecanismos patológicos.

### ¿Puede presentarse el estadio 2 de la PE en ausencia del estadio 1?

El estadio 2 de la PE dependería de factores constitucionales de la madre. La mayoría de los cambios inflamatorios sistémicos y las alteraciones metabólicas que se observan en la PE están presentes, aunque en menor grado, en los embarazos normales. Y aun en los embarazos normales se observa un incremento de los marcadores de estrés oxidativo. Por este motivo, se postula que las alteraciones que se producen normalmente en el embarazo serían suficientes para la aparición de PE en las mujeres con numerosos factores predisponentes.

### ¿Existe relación entre el estadio 1 y el estadio 2?

Cuando se propuso la hipótesis de los dos estadios de la PE se sugirió que la única contribución materna a la aparición de esta complicación era la respuesta a la hipoperfusión placentaria y que las alteraciones del desarrollo de la placenta se debían fundamentalmente a factores inmunológicos. Sin embargo, han surgido datos que se contraponen con esta hipótesis en que el mecanismo patológico fundamental es el inmunológico. En primer lugar, se ha observado que la recurrencia de la PE es más frecuente en las mujeres en las cuales el parto se produce antes de las 34 semanas de gestación a diferencia de lo que ocurre en aquellas en que el parto se produce a término. Además, la PE que aparece en etapas más tempranas del embarazo se asocia con mayor frecuencia con la presencia de complicaciones cardiovasculares maternas en los años posteriores. Las mujeres con antecedente de PE presentan con mayor frecuencia otros trastornos del desarrollo de la placenta en los embarazos siguientes, como partos pretérmino y RCIU, aun en ausencia de PE. Asimismo, se ha observado que las embarazadas que tienen partos pretérmino presentan una concentración plasmática de triglicéridos, colesterol y marcadores de inflamación más elevada a las 15 semanas de gestación y que otros trastornos de la implantación también se asocian con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares a largo plazo. Por lo tanto, se postula que en algunas mujeres estos mismos factores, causantes del estadio 2 de la PE, estarían relacionados con las alteraciones del desarrollo de la placenta y de la implantación, característicos del estadio 1.

### Conclusión

La detección de alteraciones del desarrollo de la placenta en las primeras etapas del embarazo permitiría aplicar intervenciones para la prevención del estadio 2 de la PE. Por otro lado, si se confirma la hipótesis de que el nexo entre los dos estadios de la enfermedad es la respuesta adaptativa del feto a la menor disponibilidad de nutrientes, resultaría de importancia determinar los factores incluidos en

esta respuesta ya que serían el tratamiento potencial del RCIU. Los autores remarcan también que la existencia de más de un mecanismo que relaciona los dos estadios de la enfermedad implicaría que hay diferentes tipos de PE y, por lo tanto, las estrategias de prevención y de tratamiento se deberían adecuar a cada caso en particular y, finalmente, si se comprueba que los factores maternos del estadio 2 influyen también en el desarrollo de la placenta y la implantación, surge la posibilidad de instaurar estrategias preventivas antes del embarazo para optimizar la implantación.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108323](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108323)

## 6 - Endometriosis Rectovaginal: Características del Tratamiento Quirúrgico y Factores Predictivos de Resección Intestinal

Tarjanne S, Sjöberg J, Heikinheimo O

University of Helsinki, Helsinki, Finlandia

[Rectovaginal Endometriosis-Characteristics of Operative Treatment and Factors Predicting Bowel Resection]

Journal of Minimally Invasive Gynecology 16(3):302-306, May 2009

*Las pacientes que presentan síntomas intestinales y antecedentes de cirugía previa por endometriosis suelen tener un mayor riesgo de requerir la realización de una resección intestinal.*

La endometriosis profunda infiltrante se define como la presencia de implantes endometriósicos que penetran el espacio retroperitoneal a una distancia mayor o igual a 5 mm. Esta enfermedad suele comprometer el saco de Douglas, el tabique rectovaginal, y los ligamentos uterosacros (LUS). Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la endometriosis profunda son la dismenorrea, el dolor pelviano crónico, la dispareunia, y los síntomas intestinales tales como dolor a la defecación o presencia de sangre en las heces.

Si bien en la mayoría de los casos las terapias hormonales son eficaces para controlar el dolor, la cirugía es el tratamiento de elección en las pacientes con endometriosis rectovaginal (ERV) sintomática. Por medio de diversos estudios, se demostró que la extirpación completa del tejido endometriósico, con resección intestinal (en caso de ser necesaria), permite aliviar significativamente el dolor y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, dado que esta cirugía suele ser compleja, se requiere la realización de otros estudios para evaluar sus complicaciones e índices de éxito terapéutico. Además, los autores reconocen que existen pocas investigaciones que analicen los factores predictivos de la necesidad de resección intestinal.

El propósito del presente trabajo fue describir la evaluación prequirúrgica y la cirugía de las pacientes con ERV, además de analizar los factores asociados con la resección intestinal.

### Material y métodos

El estudio incluyó a un total de 153 pacientes con ERV que fueron sometidas a cirugía entre enero de 2000 y mayo de 2004. La ERV estaba definida por el compromiso del tabique rectovaginal, del recto, o de ambos.

Antes de la cirugía se evaluó la presencia y la extensión de la endometriosis por medio de una exploración ginecológica, en todas las mujeres. También se recolectó información acerca de los síntomas y de los tratamientos previos. Se llevó a cabo una ecografía transvaginal para identificar la presencia de endometriomas ováricos. En las participantes con sospecha de compromiso colorrectal se realizó una fibroscopioscopia a fin de evaluar la posible infiltración de la mucosa y la presencia de estenosis.

Cada una de las pacientes fue sometida a un procedimiento quirúrgico individualizado de acuerdo con la edad, la extensión de la enfermedad, el deseo de conservar la fertilidad, y la necesidad de resección intestinal. En la mayoría de los casos se optó por la vía laparoscópica. Las mujeres que tenían extensa nodularidad del tabique rectovaginal al examen ginecológico, recibieron preparación intestinal previa a la cirugía. Las resecciones intestinales se llevaron a cabo por medio de laparotomía. No se administraron antibióticos profilácticos de rutina.

El procedimiento quirúrgico comenzó con una exploración completa de la cavidad abdominal y del colon, e incluyó la escisión de todas las lesiones ováricas y peritoneales. En caso de necesidad, se realizó la ureterólisis. En las mujeres con ERV se llevó a cabo una disección del tabique rectovaginal con extirpación de los nódulos endometriósicos. En las pacientes con compromiso de la pared rectal se realizó una resección intestinal segmentaria. La infiltración de la pared vaginal posterior se resolvió mediante disección.

Los autores utilizaron la clasificación de la *American Fertility Society* modificada (AFSm) para estadificar la endometriosis. Se registró el tiempo de internación, así como las complicaciones perioperatorias y posquirúrgicas.

Se emplearon las pruebas de la U de Mann-Whitney y chi al cuadrado. Se utilizó un modelo de regresión logística unifactorial para analizar la asociación entre los factores demográficos y perioperatorios y la resección intestinal. Los factores que fueron estadísticamente significativos se evaluaron en conjunto por medio de un modelo de regresión logística multifactorial. A partir de estos modelos, se informaron los *odds ratios* con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y los valores de p.

### Resultados

Todas las pacientes presentaban síntomas de endometriosis. Setenta y tres (48%) mujeres recibían anticonceptivos orales mixtos (AOM) antes de la cirugía mientras que otras 75 (49%) no seguían ningún tratamiento hormonal. Además, una de las participantes tenía colocado un anillo vaginal anticonceptivo, 3 utilizaban el endoceptivo liberador de levonorgestrel y una de ellas, recibía un gestágeno por vía oral como anticonceptivo.

Al momento del examen ginecológico se encontró que 139 (91%) mujeres presentaban hallazgos clínicos palpables en el tabique rectovaginal. Ochenta y ocho (58%) pacientes se sometieron a una fibroscopioscopia. De todas formas, sólo en 2 de los casos se constató la presencia de infiltración del tejido endometriósico a través de la mucosa intestinal. No se utilizó resonancia magnética en los casos evaluados.

De las 74 pacientes que se sometieron inicialmente a laparoscopia, 17 (23%) requirieron una conversión a laparotomía debido a la presencia de adherencias (8) o a la necesidad de resección intestinal (9). Por lo tanto, la cirugía fue realizada por vía laparoscópica en 57 (37%) mujeres, mientras que se requirió una laparotomía en 96 (63%) de los casos. Del total de 54 (35%) pacientes que fueron sometidas a resección intestinal, 6 necesitaron una colostomía temporaria y 2, un procedimiento ureteral

concomitante (ureteroneocistostomía), a fin de extirpar totalmente el tejido endometriósico. En uno de los casos, fue necesaria la colocación de un catéter *pigtail* por lesión ureteral. En 18 (12%) mujeres hubo que realizar una histerectomía. Todas las cirugías estuvieron a cargo de ginecólogos experimentados. En todos los casos de resección intestinal, se confirmó el compromiso del intestino por medio del estudio anatomopatológico. Sobre la base de la comparación de los factores perioperatorios se informó una mediana de la duración de la cirugía con resección intestinal de 145 (75-315) minutos. La mediana de la duración de la cirugía en aquellos casos en los que no se requirió la resección del intestino fue de 100 (20-300) minutos ( $p < 0.0001$ ). El tiempo de internación y el período de la licencia por enfermedad fueron más prolongados en las pacientes que se sometieron a resección intestinal por medio de laparotomía. Se utilizó la asociación de los modelos unifactoriales y multifactoriales en relación con diversos factores demográficos y perioperatorios y la resección intestinal. Además, se observó que las mujeres con antecedente de una cirugía por endometriosis, o síntomas intestinales (disquecia o presencia de sangre en las heces), un estadio IV de la enfermedad según la clasificación de la AFSm, o con endometriosis peritoneal, presentaban un mayor riesgo de requerir resección intestinal. Dicho riesgo fue menor en las pacientes que habían utilizado AOM en el período previo a la cirugía.

A partir del análisis multifactorial, se informó que la resección intestinal se encontraba significativamente asociada con el tratamiento quirúrgico por endometriosis (OR 2.93, IC 95% 1.32-6.54,  $p = 0.009$ ) y con la presencia de síntomas intestinales preoperatorios (OR 3.15, IC 95% 1.40-7.07,  $p = 0.005$ ). Sin embargo, la endometriosis peritoneal extensa (OR 1.24, IC 95% 0.36-4.27) y el estadio IV según la AFS (OR 2.59, IC 95% 0.59-11.42) no se asociaron en forma significativa con la resección intestinal.

No fue posible evaluar los efectos de los AOM por medio del análisis multifactorial debido a la existencia de otros tratamientos endocrinos.

Se requirieron procedimientos quirúrgicos adicionales en 4 (2.6%) pacientes que presentaron complicaciones: 2 (2%) sin resección intestinal y otras 2 (4%) con resección. En uno de los casos se diagnosticó una fístula rectovaginal al quinto día de la cirugía, por lo que se realizó una colostomía temporaria. Una paciente presentó una hemorragia de la anastomosis rectal y requirió una relaparotomía y una colostomía temporaria. Una mujer experimentó una perforación vesical que se resolvió por medio de una sutura realizada por vía laparoscópica. Finalmente, en otro de los casos se detectó la presencia de una fístula vaginoperitoneal con hemorragia e infección el día 17 luego de la cirugía, la cual fue tratada por medio de lavados laparoscópicos y sutura de la pared vaginal.

## Discusión

La extirpación quirúrgica completa del tejido endometriósico representa el tratamiento de referencia en los casos de ERV sintomática. A pesar de que este procedimiento reviste cierta complejidad, suele ser una opción relativamente segura en manos de profesionales experimentados. Por medio del presente estudio se demostró que las mujeres con antecedente de cirugía previa por endometriosis y síntomas intestinales, presentan mayor riesgo de requerir una resección intestinal.

Al ser retrospectivo, este estudio tuvo algunas limitaciones. De todas formas, la población evaluada fue relativamente significativa al compararse con las de investigaciones previas.

Es poco frecuente que las ERV asintomáticas sin tratamiento progresen, por lo que se recomienda limitar la cirugía a las mujeres que experimentan dolor significativo. Todas las participantes se encontraban sintomáticas. La manifestación clínica más comúnmente informada fue la dismenorrea (60%).

Se llevó a cabo una fibrosigmoidoscopia preoperatoria en todas las pacientes con sospecha de compromiso intestinal, aunque sólo en 2 de estos casos se confirmó la presencia de infiltración de la mucosa, por lo que se considera que esta práctica tiene un valor limitado. Además, se demostró la utilidad de la resonancia magnética para pronosticar la extensión de la endometriosis pelviana y la presencia de compromiso intestinal, por lo que ésta pasó a ser un método de evaluación prequirúrgica de elección en los casos de ERV.

Es posible que las pacientes que presentan compromiso del intestino no obtengan un alivio significativo de los síntomas si no se someten a una resección intestinal. En el presente estudio se encontró que más del 40% de las participantes refirieron síntomas intestinales antes de la cirugía, lo cual justifica el alto índice de resecciones intestinales practicadas (35%). Ante el aparente compromiso de la capa muscular del recto al momento de la cirugía, se llevaba a cabo la resección segmentaria del intestino. En todos los casos se confirmó la infiltración intestinal endometriósica por medio del estudio anatomopatológico.

Según el análisis unifactorial, la necesidad de resección intestinal se encuentra asociada con: el antecedente de cirugías previas por endometriosis, la presencia de adherencias y el estadio IV de la enfermedad según la AFSm. Las cirugías previas suelen conducir a la formación de adherencias, lo cual puede justificar en parte la asociación con el estadio IV según la AFSm. También se debe tener en cuenta la repercusión del uso de AOM antes de la cirugía sobre la decisión de realizar una resección intestinal. Los AOM suelen aliviar la dismenorrea por endometriosis además de reducir la recurrencia de los endometriomas ováricos. De todas formas, los autores reconocen la necesidad de llevar a cabo otras investigaciones para evaluar los efectos de las terapias hormonales en el tratamiento de la ERV.

En este estudio, la mediana de la duración de la cirugía fue de 2 horas. En menos del 10% de las pacientes, el procedimiento quirúrgico excedió las 3 horas. Lógicamente, el tiempo de cirugía fue mayor en aquellos casos en los que se realizaron resecciones intestinales. El índice de complicaciones mayores fue bajo.

Un tercio de las participantes presentaban endometriomas concomitantes, mientras que en el 42% de las pacientes la ERV fue la única forma clínica de la enfermedad. De esta manera, el tacto vaginal durante la cirugía resulta fundamental para asegurar la remoción apropiada de todos los nódulos endometriósicos. Por otra parte, se ha sugerido que la endometriosis ovárica, la ERV y la endometriosis peritoneal representan 3 entidades diferentes.

Los autores concluyen que dada la dificultad para lograr la resección radical de la ERV se requieren en general, tratamientos multidisciplinarios. Las pacientes con síntomas intestinales y con antecedente de cirugía por endometriosis presentan mayor riesgo de requerir una resección intestinal. Se debe asegurar el seguimiento a largo plazo de los efectos de la extirpación radical sobre los síntomas y el pronóstico de la ERV.

## 7 - Escisión Laparoscópica de la Cúpula Vaginal Posterior a la Histerectomía para el Dolor Pelviano Crónico y la Dispareunia Profunda

Trehan A, Sanaullah F

Dewsbury and District Hospital, Dewsbury, Reino Unido

[Laparoscopic Posthysterectomy Vaginal Vault Excision for Chronic Pelvic Pain and Deep Dyspareunia]

Journal of Minimally Invasive Gynecology 16(3):326-332, May 2009

*La escisión de la cúpula vaginal mediante laparoscopia constituye una alternativa efectiva y segura para el tratamiento del dolor pelviano crónico y la dispareunia en las pacientes con una histerectomía previa.*

La histerectomía es el procedimiento quirúrgico ginecológico más efectuado en Estados Unidos y el Reino Unido. Se estima que el 10% de estas cirugías se lleva a cabo en mujeres con diagnóstico de dolor pelviano crónico (DPC), con una tasa de resolución de este síntoma que oscila entre el 74% y el 90%. Sin embargo, se ha descrito la persistencia de DPC en las pacientes tratadas mediante histerectomía, en quienes puede observarse también disfunción intestinal, urinaria o sexual. Asimismo, la incidencia de dispareunia previamente ausente en las enfermas sometidas a histerectomía se aproxima al 2.3%.

Entre las causas de dolor pelviano posterior a una histerectomía se citan el dolor intrínseco del ápice vaginal, el síndrome de ovarios residuales, las adherencias posquirúrgicas, el síndrome de ovarios remanentes y la recurrencia de endometriosis. Así, el tratamiento de la dispareunia y del DPC persistente después de la histerectomía puede ser complejo. En este ensayo, los autores se propusieron la evaluación de la escisión de la cúpula vaginal por laparoscopia (ECVL) para la terapia de estas afecciones.

### Pacientes y métodos

Se efectuó un estudio retrospectivo de cohortes, en el cual se incluyeron 22 mujeres en las cuales se había realizado una ECVL para el tratamiento del DPC o de la dispareunia posteriores a una histerectomía. Se reunieron datos relacionados con la cirugía (técnica, indicación, procedimientos concomitantes asociados, complicaciones), los síntomas (DPC, dispareunia) y los signos (dolor y engrosamiento de la cúpula vaginal) de los procedimientos realizados entre 2002 y 2007.

Se menciona que todas las pacientes fueron operadas por un mismo cirujano, con preparación previa del colon. En todos los casos, se realizó la escisión de la cúpula y el ápice de la vagina por medio de técnicas de endoscopia, con colocación simultánea de sondas a nivel vesical y rectal para una correcta identificación y prevención de lesiones quirúrgicas. En las mujeres en las que se diagnosticaron otras lesiones acompañantes (adherencias, endometriosis, quistes ováricos) se procedió al tratamiento durante la misma cirugía.

Se remitió a las pacientes un cuestionario para la evaluación de la calidad de vida, la salud en general, la satisfacción lograda con el procedimiento y la presencia de dolor lumbar o asociado con el coito, la defecación y la micción. En el cuestionario se incorporó una escala

analógica visual del *Darmouth Primary Care Cooperative Information Project Chart*, que incluía parámetros acerca del dolor, el estado de salud y la calidad de vida. Este sistema de puntuación fue validado y se lo consideró confiable y aceptado.

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

### Resultados

Las 22 participantes presentaban DPC y dispareunia. Asimismo, se observó la presencia de dolor al tacto vaginal o engrosamiento de la cúpula en el 100% y 27.3% de las enfermas, respectivamente. Si bien se habían propuesto medidas terapéuticas conservadoras como el uso de analgésicos o el cambio en las posturas sexuales, las pacientes persistieron con síntomas por lo cual se indicó la realización de la ECVL.

El promedio de la edad de las mujeres en el momento de la histerectomía y de la ECVL era de 34.55 años y 40.3 años, respectivamente, con una media de 5.95 años para el intervalo entre ambas cirugías. Las indicaciones más frecuentes para la realización de la histerectomía habían sido el DPC (59.1%,  $n = 13$ ) y la menorragia (27.3%,  $n = 6$ ). Por otra parte, el examen histológico de la pieza quirúrgica había permitido el diagnóstico de endometriosis (45.5%,  $n = 10$ ) y miomatosis (18.1%,  $n = 4$ ), si bien en el 36.4% de las participantes los resultados fueron normales ( $n = 8$ ).

En cuanto a las ECVL, se señala que, con un promedio de duración de 219 minutos, estos procedimientos no se habían asociado con complicaciones en el período posoperatorio. La evaluación histológica de los tejidos de la cúpula vaginal fue normal en el 13% ( $n = 3$ ) de los casos, mientras que en el 86.4% ( $n = 19$ ) de las pacientes se confirmó la presencia de fibrosis, endometriosis, neuromas, quistes de inclusión, inflamación crónica o fibromas.

El 72.7% de las participantes ( $n = 16$ ) respondieron los cuestionarios. No se observaron diferencias entre las pacientes que contestaron y aquellas que no lo hicieron en relación con la edad, el tipo de histerectomía, la indicación de la cirugía y los síntomas de presentación. Así, en el subgrupo de mujeres que respondieron la encuesta, el 81.25% señaló una mejoría en relación con la dispareunia, mientras que el 12.5% ( $n = 2$ ) no tenía actividad sexual y el 6.25% ( $n = 1$ ) no manifestó cambios. En coincidencia, el 94% de las pacientes encuestadas acotaron que recomendaban la realización del procedimiento a otras enfermas con síntomas similares. El promedio del tiempo transcurrido entre la ECVL y la mejoría en la escala de dolor fue de 1.8 años, con un valor máximo de 5 años.

### Discusión

De acuerdo con los autores, en este estudio retrospectivo de cohortes se efectuó el tratamiento mediante laparoscopia de todas las participantes con dispareunia posterior a una histerectomía. Las ECVL fueron cirugías de difícil realización que requirieron cerca de 4 horas, en especial ante la necesidad de resolver en el mismo procedimiento otras enfermedades concomitantes, como la endometriosis o las adherencias.

Si bien el DPC y la dispareunia posteriores a la histerectomía constituyen dolencias benignas, estos procesos pueden alterar el bienestar psicológico, social y emocional de las mujeres afectadas. Después de una cuidadosa evaluación y de la exclusión de otras causas y de componentes psicosomáticos, la evaluación por laparoscopia brinda no sólo la posibilidad de efectuar una escisión de la cúpula vaginal, sino que permite ofrecer un tratamiento simultáneo de otras afecciones acompañantes.

De este modo, se ha descrito la resolución concomitante de las adherencias, la endometriosis y del síndrome de ovarios residuales.

Por otra parte, los autores mencionan que se dispone de otras dos casuísticas publicadas con anterioridad que incluyen mujeres con DPC o dispareunia tratadas mediante ECVL. En una de ellas, efectuada en 2000, se describió el tratamiento de 27 enfermas en quienes se llevó a cabo una ECVL después de confirmar la mejoría del dolor como consecuencia de la administración de anestésicos locales en la cúpula vaginal. En ese artículo se mencionó que el índice de respuesta fue menor en las mujeres con otros síndromes dolorosos asociados. En la casuística restante, también publicada en 2000, se incluyeron 9 mujeres en las cuales se logró la resolución transitoria de la dispareunia por medio de la ECVL durante una mediana de 20 meses.

En cambio, en el presente estudio, no se administraron anestésicos locales durante el procedimiento, dado que todas las participantes se trataron exclusivamente mediante laparoscopia. Además, dada la naturaleza retrospectiva del análisis, no fue posible identificar con certeza la relación con otros síndromes dolorosos o con el uso de analgésicos o antidepresivos. En otro orden, la prolongación de la respuesta durante una media de 1.8 años y con un máximo de hasta 5 años tiene repercusiones en la práctica clínica. De este modo, los autores destacan la importancia de la evaluación cuidadosa y de la empatía entre la paciente y el profesional.

No obstante, reconocen que el mecanismo por el cual la escisión de la cúpula vaginal se vincula con la mejoría sintomática es motivo de debate. En coincidencia con otros artículos, en el examen histológico se ha confirmado la presencia de procesos como la endometriosis, los quistes de inclusión, la fibrosis, la inflamación crónica y los neuromas. Se presume que el traumatismo inducido por la cirugía puede desencadenar la proliferación de células nerviosas con la aparición de neuromas dolorosos. Además, los nódulos originados en la endometriosis se caracterizan por la invasión de otros tejidos, por lo que provocan dispareunia profunda, DPC y anomalías en la defecación.

Entre las limitaciones de este análisis, los autores admiten la naturaleza retrospectiva del protocolo, así como la pequeña cantidad de participantes y la ausencia de un grupo de control. En este contexto, recomiendan la realización de un futuro ensayo aleatorizado y controlado, o bien un estudio de casos y controles, con el objetivo de obtener mayor información acerca de la efectividad de la ECVL. Acotan que en un trabajo de estas características puede determinarse la existencia de correlaciones entre los resultados de la histología de los tejidos de la cúpula vaginal, y la indicación y resultados del examen patológico de la histerectomía.

## Conclusiones

El dolor apical vaginal posterior a una histerectomía representa una causa reconocida de dispareunia y de DPC. La ECVL parece constituir una alternativa efectiva y segura para el tratamiento de estas afecciones, después de la exclusión de otras causas de dolor. La laparoscopia, concluyen los autores, permite también la detección y la resolución quirúrgica de otros procesos acompañantes previamente inadvertidos, como la endometriosis.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/resiic.php/108350](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/108350)

## 8 - La Histerectomía Total Laparoscópica Frente a la Histerectomía Vaginal Asistida por Laparoscopia en el Cáncer de Endometrio: Resultados Quirúrgicos y de Supervivencia

Fader A, Michener C, Zanotti K y colaboradores

Cleveland Clinic; University Hospitals of Cleveland, Cleveland, EE.UU.

[Total Laparoscopic Hysterectomy versus Laparoscopic-Assisted Vaginal Hysterectomy in Endometrial Cancer: Surgical and Survival Outcomes]

Journal of Minimally Invasive Gynecology 16(3):333-339, May 2009

*Las técnicas laparoscópicas resultan efectivas en el tratamiento del cáncer de endometrio en estadios tempranos. En el caso de la histerectomía total laparoscópica se observa una reducción del tiempo quirúrgico y de las pérdidas de sangre.*

En el cáncer de endometrio (CE) el tratamiento tradicional consiste en la cirugía por laparotomía con histerectomía, salpingooforectomía bilateral, lavado pelviano y evaluación de ganglios retroperitoneales. En más del 75% de los casos, la enfermedad se halla en estadio I; esto ha llevado a considerar la posibilidad de usar procedimientos mínimamente invasivos. Ello reduciría las tasas de complicaciones quirúrgicas y posquirúrgicas y los costos, sin comprometer el resultado oncológico. Diversos estudios han señalado la seguridad, factibilidad, disminución del tiempo de internación y la mejoría de la calidad de vida de estos procedimientos, aunque aún persisten preocupaciones acerca de cuál es la técnica más adecuada y en cuanto a la selección de las pacientes.

La mayoría de los trabajos evaluaron los resultados de la histerectomía vaginal con asistencia laparoscópica (HVAL) y pocos los de la histerectomía total por laparoscopia (HTL). Esta última consiste en la realización de la histerectomía y colpotomía por vía laparoscópica y luego la remoción del útero, trompas de Falopio y ovarios por vía vaginal; la cúpula vaginal suele suturarse por vía laparoscópica.

Una investigación en 86 pacientes con CE sometidas a HTL, con linfadenectomía (LA) o sin ella, informó una tasa de complicaciones quirúrgicas y posquirúrgicas del 6.3%. Se requieren más estudios que analicen la recurrencia y la supervivencia en los procedimientos de este tipo. Otro aspecto a tener en cuenta es el papel de estos métodos en las pacientes obesas, que presentan mayor morbilidad relacionada con la cirugía tradicional, pero también dificultades técnicas para los procedimientos laparoscópicos.

Los autores de este estudio compararon los resultados quirúrgicos y de supervivencia en pacientes con CE temprano tratadas con HTL o HVAL con LA o sin ella, y también evaluaron la factibilidad y los resultados en las mujeres obesas.

## Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con CE tratadas con HTL o HVAL con salpingooforectomía bilateral, lavado peritoneal y con LA o sin ella, entre 1998 y 2000, en tres centros médicos universitarios. Los procedimientos fueron realizados por oncólogos ginecólogos entrenados en técnicas laparoscópicas. La HTL se definió como aquella en que se realiza la histerectomía y colpotomía por vía laparoscópica y se retira el útero, trompas de Falopio y ovarios por vía vaginal; la sutura de la cúpula vaginal también se realiza por laparoscopia en la mayoría de los casos. La HVAL se consideró aquella en que la disección de

los ligamentos uterinos y la colpotomía se hacen tanto por vía laparoscópica como vaginal. La LA pelviana o pelviana y paraaórtica se realizó de acuerdo con el criterio del médico actuante. Sus indicaciones habituales incluyen enfermedad de grado 3 o más, invasión miometrial > 0% o tamaño tumoral > 2 cm. Otros motivos por los que se realizó LA en este trabajo fueron la edad y el estado general de las pacientes. Los márgenes de la LA pelviana fueron: medialmente, el uréter; lateralmente, el músculo psoas y el nervio genitofemoral; posteriormente, el nervio obturador; inferiormente, la vena circunfleja ilíaca; y superiormente, a 2 cm por encima de la bifurcación de la aorta ilíaca común. Para la LA pelviana/paraaórtica, el límite superior fue por lo general el nivel de la arteria mesentérica inferior, salvo en presencia de lesiones de alto riesgo, donde se extendía ese margen. Los tratamientos adyuvantes se decidieron en base a los resultados de la anatomía patológica y la referencia del médico tratante.

Se registraron la edad, comorbilidades, índice de masa corporal (IMC), estadio, subtipo histológico y grado de enfermedad, presencia de invasión linfática, pérdida hemática estimada (PHE), tiempo de cirugía (definido como el lapso entre la incisión inicial y el cierre), conversión a laparotomía, complicaciones perioperatorias, cantidad de ganglios removidos/paciente, tratamientos adyuvantes y supervivencia libre de progresión y global. El IMC se clasificó como indicador de peso normal (IMC < 25), sobrepeso (25 a 29.9), obesidad (30 a 39.89) y obesidad mórbida ( $\geq 40$ ). Se consideró complicación perioperatoria cualquiera ocurrida dentro de los 30 días de la cirugía (infección, lesiones u obstrucciones urológicas o gastrointestinales, PHE > 1 000 ml, hematoma o absceso de la cúpula vaginal, evento tromboembólico venoso o reinternación).

Las tasas de recurrencia y causas específicas de muerte se calcularon en el lapso transcurrido entre la fecha del diagnóstico hasta la de aparición del primer signo de recurrencia o muerte.

## Resultados

Se incluyeron 114 pacientes con CE sometidas a histerectomía terapéutica con estadificación. Se excluyeron del análisis final 10 mujeres por requerir conversión a laparotomía, las que se analizaron por separado. De las 104 restantes, 80 se sometieron a HTL (76.9%) y 24 a HVAL (23.1%). No había diferencias significativas en las características demográficas de las integrantes de ambos grupos, salvo por la proporción racial ( $p < 0.001$ ). La mayoría de las pacientes estaban en la séptima década de vida, eran multíparas, en estadio IB con enfermedad de grado 1. El 93% de las mujeres tratadas con HTL y el 100% de las sometidas a HVAL presentaron histología endometriode; 6 de las pacientes con HTL tenían enfermedad no endometriode (4/6 no se diagnosticaron hasta después de la cirugía). El promedio de IMC en ambos grupos en conjunto fue de 28.5 (desvío estándar 6.48), sin diferencias entre ellos ( $p = 0.361$ ).

La mediana de tiempo quirúrgico fue significativamente mayor en el grupo con HVAL respecto de aquel con HTL (212.5 frente a 183.5 minutos respectivamente;  $p = 0.039$ ). La PHE también resultó mayor con HVAL (220 ml frente a 100 ml con HTL;  $p = 0.001$ ), aunque la frecuencia de transfusiones no difirió. Se realizó LA en el 57% de los casos tratados con HTL y en el 50% de los de HVAL ( $p = 0.589$ ). El promedio de ganglios resecaos fue de  $12.64 \pm 7.65$  en el primer grupo y de  $13.92 \pm 10.3$  en el segundo ( $p = 0.689$ ). De las 41 mujeres

con HTL a las que se les efectuó LA, en 12 casos (29.2%) fueron disecciones pelvianas/paraaórticas y en 29 (70.8%), pelvianas. De las 12 mujeres en el grupo con HVAL sometidas a LA, las cifras fueron 3 (25%) y 9 (75%) pacientes, respectivamente.

En el análisis univariado la PHE se relacionó sólo con el mayor IMC ( $p = 0.006$ ) y el tiempo quirúrgico, únicamente con la realización de LA ( $p = 0.014$ ). En el modelo multivariado se observó que el tiempo quirúrgico estuvo influenciado por la experiencia del cirujano ( $p = 0.001$ ), la realización de LA ( $p = 0.016$ ) y el tipo de histerectomía ( $p = 0.016$ ), y en el caso de la PHE, por el cirujano ( $p = 0.001$ ) y el procedimiento ( $p = 0.001$ ).

No se detectaron diferencias en el tiempo de internación ni en la incidencia de complicaciones perioperatorias. En el grupo de HVAL, estas complicaciones incluyeron hemorragia durante la etapa vaginal de la cirugía ( $n = 1$ ), lesión de intestino delgado ( $n = 1$ ), infección o absceso de la cúpula vaginal ( $n = 1$ ) y peritonitis ( $n = 1$ ). En el grupo de HTL, cistotomía ( $n = 1$ ), lesión o fístula ureteral ( $n = 2$ ), hematoma de la cúpula vaginal ( $n = 1$ ), infección o absceso de la cúpula vaginal ( $n = 2$ ) y obstrucción de intestino delgado ( $n = 1$ ).

En 10 de las 114 pacientes (7 [8.1%] en el grupo de HTL y 3 [12.5%] en el de HVAL) se requirió la conversión a laparotomía (8.7%) y su IMC promedio era de  $31.3 \pm 6.358$ ; en el 50% de los casos era mayor o igual a 34. Los motivos de la conversión incluyeron hemorragia ( $n = 1$ ), transección ureteral ( $n = 1$ ) y dificultades técnicas por la adiposidad visceral y de la pared abdominal ( $n = 8$ ). Los tiempos quirúrgicos y la PHE no variaron en estas pacientes respecto de las que no requirieron conversión. La obesidad no se asoció con complicaciones en las mujeres tratadas exitosamente por laparoscopia (IMC promedio 29.1, entre 20 y 41), pero si se consideraba la conversión como una complicación perioperatoria, la asociación resultaba significativa ( $p = 0.05$ ). Las complicaciones alejadas se presentaron en 2 mujeres con HTL (2.5%) y consistieron en dehiscencias de la cúpula vaginal 10 y 20 meses poscirugía, ninguna con evisceración. La tasa de dehiscencia fue del 1.9%. En ambos casos se usó Ethicon Lapra-Tys y sutura con O-Vicryl; una mujer recibió braquiterapia vaginal y radiación pelviana total posquirúrgica y fue tratada con un nuevo cierre laparoscópico con 0 PDS. El otro caso se resolvió por nuevo cierre con 0 Vicryl transvaginal en forma ambulatoria.

Luego de una mediana de 51.5 meses de seguimiento (entre 4 y 105) no se detectaron diferencias en las tasas de recurrencia (HVAL:  $n = 0$ ; HTL:  $n = 4$ ;  $p = 0.576$ ). En la mayoría de los casos (75%) se trataba de enfermedad agresiva no endometriode y todas recibieron tratamiento adyuvante. La única paciente con adenocarcinoma endometriode recurrente fue sometida a radioterapia y permaneció libre de enfermedad por 42 meses. El 17.5% de las participantes recibió radioterapia y el tratamiento no difirió entre las estadificadas y no estadificadas ( $p = 0.92$ ). No se identificaron metástasis en los puertos laparoscópicos.

## Discusión

Los autores presentan este estudio como uno de los de población más amplia referido a los resultados quirúrgicos y de supervivencia en pacientes con CE en estadios tempranos, tratadas con 2 técnicas laparoscópicas distintas. Tanto la HTL como la HVAL resultaron factibles, aunque la primera podría ser más ventajosa en términos de tiempo quirúrgico y PHE, lo que se reflejó en los hallazgos del análisis multivariado ( $p = 0.016$  y  $p = 0.001$  respectivamente). En los casos de obesidad mórbida, los cirujanos notaron mayores dificultades y mayor demora en la realización de la colpotomía y sección de vasos y ligamentos uterinos por vía vaginal que por vía



laparoscópica. Las tasas de recurrencia y supervivencia no difirieron en relación con los procedimientos y son similares a las cifras publicadas referidas a los estadios iniciales del CE. Dado que la mayoría de las recurrencias ocurren dentro de los 2 o 3 años posteriores al diagnóstico, los autores consideran adecuado el tiempo de seguimiento del estudio (mediana de 51 meses). Incluso, al obviar la LA en determinadas pacientes, se redujo el tiempo quirúrgico sin afectar los resultados oncológicos.

Los investigadores también subrayan el hecho de que la obesidad puede asociarse con un aumento de las pérdidas de sangre intraquirúrgicas y la frecuencia de conversión a laparotomía. Si bien las diferencias en el tiempo son estadísticamente significativas, podrían no serlo desde el punto de vista clínico. Sin embargo en estas pacientes de alto riesgo con comorbilidad cualquier reducción de pérdida hemática y de exposición a la anestesia es deseable. Estos resultados concuerdan con otros informes acerca de la influencia negativa del IMC elevado sobre los resultados quirúrgicos.

La frecuencia de conversión a laparotomía en este trabajo se asemeja a la informada previamente (0 a 30%) para la estadificación laparoscópica del CE. El LAP2, el estudio más amplio (> 2 000 pacientes) que comparó laparotomía y laparoscopia en el CE temprano, informó una necesidad de conversión de alrededor del 24%. Los autores han realizado determinaciones antropométricas y de grasa visceral intraabdominal prequirúrgicas con ecografía y tomografía y señalaron una correlación significativa entre la grasa visceral y la conversión a laparotomía. En este trabajo, los casos de conversión se asociaron con obesidad (50% con IMC mayor o igual a 34). Dado que la mayoría de las pacientes con CE son obesas sería útil identificar antes de la cirugía a las más propensas a requerir la conversión. No se observó prolongación del tiempo quirúrgico en relación con la conversión, tal vez porque se realizó en forma temprana. Se requieren más trabajos en este sentido para extraer conclusiones válidas.

Por último, los investigadores señalan que las dehiscencias de cúpula vaginal sólo se presentaron en la mujeres sometidas a HTL. La frecuencia de esta complicación en cualquier tipo de histerectomía es del 0.28%. Un estudio previo informó que la HTL se asocia con cifras mayores (4.93% en > 7 000 pacientes). Los autores sugieren la posibilidad de que la mayor tasa de dehiscencias se relacione con aspectos técnicos de la sutura. Esta complicación es importante en el CE por la posibilidad de requerir braquiterapia vaginal.

Como limitaciones del estudio los autores subrayan su carácter retrospectivo, el pequeño tamaño de la población analizada. No hubo un criterio universal respecto de la LA, ya que algunos profesionales la realizan sistemáticamente y otros en forma selectiva. Este es un tema controvertido en el tratamiento del CE, pero los resultados indican que podría omitirse la LA en determinadas pacientes sin alterar los resultados oncológicos. No pudieron identificarse las causas del mayor tiempo quirúrgico requerido en la HVAL frente a la HTL.

Los autores concluyen que la HTL puede influir de forma positiva en la PHE y el tiempo quirúrgico en comparación con la HVAL en las pacientes obesas con CE, con tasas de supervivencia libre de progresión y global favorables. La histerectomía por técnicas robóticas también podría tener un papel en esta área. Se requieren más investigaciones para definir la mejor técnica mínimamente invasiva para las pacientes con CE y obesidad.

## 9 - ¿Existe Relación entre la Elevación de la Concentración Plasmática de Alfa-Fetoproteína en el Segundo Trimestre del Embarazo y el Riesgo de Parto Pretérmino? Revisión Sistemática y Metanálisis

Yuan W, Chen L, López Bernal A

University of Bristol, Bristol, Reino Unido

[Is Elevated Serum Alpha-Fetoprotein in the Second Trimester of Pregnancy Associated with Increased Preterm Birth Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 145(1):57-64, Jul 2009

*En este trabajo se analiza si la medición de la alfa-fetoproteína en sangre materna en el segundo trimestre de embarazo es un marcador de utilidad para predecir el riesgo de parto pretérmino.*

El parto pretérmino (PP), definido como el que se produce antes de las 37 semanas de gestación, se asocia con una elevada mortalidad neonatal y con una mayor morbilidad del niño a corto y largo plazo. En algunos países se ha demostrado un aumento de la incidencia del PP en los últimos años.

En el embarazo, la alfa-fetoproteína (AFP) es producida por el saco vitelino y el hígado fetal, desde donde atraviesa la placenta por mecanismos dependientes de receptores hasta alcanzar la circulación materna. Aproximadamente a las 13 semanas de embarazo se produce el pico de AFP en la circulación materna y, luego, la concentración disminuye hasta que se produce el parto. Aún se desconoce la función específica de esta proteína y en general su medición se utiliza, junto con la de otros marcadores biológicos, para la pesquisa prenatal de diversas enfermedades.

En algunos estudios se ha observado que el aumento de la concentración de AFP en sangre materna en el segundo trimestre del embarazo se asocia con una mayor incidencia de complicaciones del embarazo y se postula que este incremento reflejaría alteraciones del desarrollo placentario o de la perfusión de la placenta.

Si bien algunos autores han relacionado el aumento de AFP en el segundo trimestre con un mayor riesgo de PP, esta hipótesis no ha sido adecuadamente probada. Los estudios en los que se ha evaluado esta relación tenían diseños diferentes, se habían realizado en mujeres de distintas razas y además las definiciones de PP eran heterogéneas, lo que se traduce en una importante dificultad al momento de interpretar los resultados.

Los autores del presente artículo realizaron una revisión sistemática de los estudios publicados desde 1991 en que se evaluaba la relación entre la elevación de la concentración plasmática de la AFP y el riesgo de PP con el objetivo de determinar si este parámetro es útil como marcador de riesgo.

### Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, ISI web of Knowledge y Embase y también se analizaron los artículos considerados de relevancia incluidos en la bibliografía de los estudios seleccionados. Se incluyeron los estudios poblacionales y de casos y controles en los cuales el criterio de valoración principal era el PP definido como el parto que se produce antes de las 37 semanas de gestación; se había medido la concentración de la AFP en sangre materna en el segundo trimestre del embarazo (entre las semanas 14 y 24) y en que los embarazos eran únicos publicados entre 1991 y octubre de 2007.

Se excluyeron los estudios en que la población estaba conformada por mujeres con embarazos de alto riesgo.

Se evaluó la procedencia del estudio, la raza de las mujeres, el año de publicación, el diseño, la definición de PP, la edad gestacional al momento de la medición de la AFP, el valor umbral de la AFP considerado normal en cada estudio, el número de mujeres que presentaban elevación de AFP y si el incremento de esta proteína estaba acompañado por el aumento de otros marcadores biológicos o si era una elevación aislada, la incidencia de PP cuando la elevación de la AFP estaba acompañada por el aumento de otros marcadores y cuando era una elevación aislada. Se calcularon los *odds ratios* (OR) acumulados y los intervalos de confianza (IC) del 95% para la asociación del aumento de la AFP y el riesgo de PP. Se evaluó la especificidad y la sensibilidad de la medición de la concentración sérica de AFP.

Para la estimación del OR se utilizó el modelo de efectos aleatorios y con el fin de evitar el riesgo de sobrestimar la precisión de la medición de la AFP en relación con el PP se incluyeron en el metanálisis solamente los estudios poblacionales.

Se calcularon los *likelihood ratios* (LR), positivo y negativo, y la sensibilidad y la especificidad de cada estudio. Con estos datos se trazaron las curvas ROC para evaluar el efecto de las variaciones del nivel de AFP y de las definiciones de PP.

Cuando se detectó heterogeneidad en los resultados, se realizó un análisis de subgrupos para reducirla. Se evaluó también la existencia de sesgos de publicación.

## Resultados

Se identificaron 24 artículos, 14 estudios poblacionales y 10 de casos y controles. En 20 de estos trabajos, la definición de PP se correspondía con la propuesta por los autores, en 14 estudios el valor a partir del cual se consideraba que la AFP se hallaba elevada era de 2 múltiplos de la mediana (MoM) y en 8 el valor límite era de 2.5 MoM. Solamente en 4 ensayos clínicos se evaluó la relación entre el aumento aislado de la AFP y el riesgo de PP.

En el metanálisis de los estudios de casos y controles se observó heterogeneidad débil, debida fundamentalmente a los diferentes valores umbrales de la AFP utilizados. El OR acumulado fue de 3.34 (IC 95% 2.31-4.83). En el metanálisis de los estudios poblacionales se observó una heterogeneidad importante, secundaria a las diferencias entre las poblaciones incluidas (por la procedencia de los estudios), las definiciones de PP utilizadas y en el punto de corte del valor de la AFP. La heterogeneidad se redujo cuando se analizaron los estudios según la procedencia o la raza de las participantes. En los estudios provenientes de Europa, la heterogeneidad se debía a diferencias en la definición de PP mientras que en los provenientes de los EE. UU. era a causa de las diferencias en el valor umbral de la AFP. Sin embargo, en todos los subgrupos se observó relación entre la elevación de la AFP y el riesgo de PP.

La asociación entre la elevación de la AFP y el riesgo de PP antes de las 34 semanas fue mayor que la relación entre la concentración plasmática de AFP y el riesgo de PP antes de las 37 semanas, OR acumulado 4.3 (IC 95% 3.36-5.49) y 2.76 (IC 95% 2.23-3.43), respectivamente.

Sólo se detectó un débil sesgo de publicación en el análisis de los estudios de casos y controles.

El LR para las pruebas positivas fue de 2.99 (IC 95% 2.45-3.66) cuando el valor umbral de la AFP era de 2 MoM y de 3.18 (IC 95% 2.07-4.88) cuando correspondía a 2.5 MoM. Para las pruebas negativas, cuando el valor umbral fue de 2 MoM, el LR resultó 0.94 (IC 95% 0.91-0.97), mientras que si para 2.5 MoM, el LR correspondiente fue 0.97 (IC 95% 0.95-0.98). Esto indica que la utilización de un valor umbral

más elevado aumenta la precisión diagnóstica de la prueba.

En la mayoría de los estudios la AFP se midió junto con otros marcadores biológicos como la gonadotropina coriónica humana, el estriol y la inhibina A, que también se encontraban aumentados en las participantes con PP. Cuando se evaluaron por separado las mujeres que presentaban una elevación aislada de la AFP, no se demostró relación entre este parámetro y el riesgo de PP (OR 1.8, IC 95% 0.92-2.68).

## Discusión

En esta revisión sistemática de estudios poblacionales y de casos y controles se observó la existencia de una relación entre la elevación de la AFP en sangre materna en el segundo trimestre de embarazo y el riesgo de PP. Sin embargo, esta asociación podría estar influenciada por otros factores.

Cuando se evaluó la precisión de la medición de la AFP, para lo cual se excluyeron los estudios de casos y controles con el objetivo de evitar un aumento ficticio de los PP y por lo tanto sobrestimar el valor predictivo de la prueba, se observó que la elevación de la AFP tiene alta especificidad pero baja sensibilidad para predecir el riesgo de PP. Si el valor umbral de la medición de AFP se eleva, el poder predictivo aumenta, pero se reduce la especificidad.

Entre los posibles orígenes de la baja sensibilidad y la elevada especificidad se menciona la multiplicidad de causas y mecanismos que pueden conducir al PP.

En la mayoría de los estudios la AFP se midió en conjunto con otros marcadores biológicos, con el objetivo de pesquisa de diversas enfermedades plausibles de diagnóstico prenatal, pero que no se relacionaban con la causa del PP. Además, en los estudios no se especificaba si el PP había sido espontáneo o inducido.

Si bien la elevación de la AFP en el segundo trimestre podría ser un indicador de riesgo de PP, las mujeres que presentan valores normales no están exentas de padecer esta complicación.

En función de los resultados obtenidos, la medición de AFP no debe ser considerada como marcador de riesgo de PP en la población general, aunque en las mujeres con riesgo elevado (con antecedentes de PP o cuando se encuentra incrementada la concentración de AFP junto con la de otros marcadores biológicos) podría ser de utilidad para valorar el riesgo de dicha complicación.

En este metanálisis se ha observado una gran heterogeneidad debida a las diferencias geográficas y étnicas entre las poblaciones incluidas. Esta heterogeneidad se debería a diferencias genéticas, del estilo de vida y también a las variaciones en el seguimiento del embarazo en los distintos países. Otros factores que contribuyeron a la heterogeneidad y que podrían mejorarse en estudios futuros son las distintas definiciones de PP y las diferencias en los valores umbrales de la AFP.

No se demostró relación entre la elevación aislada de la AFP y el riesgo de PP, aunque se deberían llevar a cabo nuevos estudios con un número mayor de participantes para confirmar esta observación. Asimismo se debería estudiar con mayor profundidad la relación entre la AFP, los otros marcadores biológicos y el riesgo de PP.

Los autores concluyen que con los datos disponibles en la actualidad no se puede afirmar que exista una asociación entre el aumento de la concentración de AFP en el segundo trimestre de embarazo y el riesgo de PP.

## Novedades seleccionadas

### 10 - El Anticonceptivo Oral que Combina Dienogest más Etinilestradiol es muy Eficaz y Tiene Excelente Tolerabilidad

Zimmermann T, Dietrich H, Wisser K, Hoffmann H

European Journal of Contraception & Reproductive Health Care 4(3):155-164, Sep 1999

La eficacia y la seguridad son aspectos fundamentales para tener en cuenta en el momento de elegir un anticonceptivo oral (AO) combinado. Dado que estos fármacos suelen ser utilizados por mujeres sanas, cualquier evento adverso menor influye de manera considerable en la continuidad de la terapia. En los últimos 20 años se han efectuado diversas modificaciones en los preparados de AO tendientes a lograr los objetivos deseados. La reducción de la dosis de estrógenos se asocia con una menor frecuencia de efectos adversos, sobre todo de complicaciones cardiovasculares, sin que se afecte la eficacia. Actualmente se acepta que los AO combinados con 20 a 35 µg de etinilestradiol se asocian con un riesgo muy bajo de estas complicaciones en las mujeres sanas. Asimismo, las progestinas más nuevas se acompañan de un efecto androgénico muy débil (o ausente), con lo cual mejora en forma notable el perfil metabólico de estos fármacos. Las progestinas con propiedades antiandrogénicas son muy útiles para el tratamiento de diversas situaciones clínicas asociadas con los andrógenos.

El preparado que combina dienogest en dosis de 2 mg y etinilestradiol (EE) en dosis de 0.03 mg por comprimido se acompaña de beneficios sustanciales. El dienogest es un derivado de la nortestosterona con propiedades progestacionales y antiandrogénicas. La combinación farmacológica suprime la ovulación y ejerce una transformación importante sobre el endometrio; sin embargo, tiene una acción antigonadotrófica muy leve y no se asocia con modificaciones en la proteína transportadora de las hormonas sexuales ni con efectos sobre el sistema de la  $P_{450}$  en el hígado. El dienogest tiene una vida media corta en el plasma, de manera que cuando se lo administra diariamente no se acumula. Los resultados obtenidos en los estudios preclínicos han sido confirmados en ensayos clínicos y en un estudio de fase III multicéntrico que abarcó a 2 290 mujeres. En este último estudio, el preparado de dienogest más EE se asoció con una eficacia excelente en cuanto a la anticoncepción y con muy buena tolerancia. Cabe recordar que en Alemania, los estudios de vigilancia posteriores a la comercialización de un fármaco son obligatorios; este tipo de investigaciones permite analizar la eficacia y la seguridad de un determinado agente en una muestra más amplia de enfermos y refleja los efectos de la terapia tal como se la utiliza en la práctica diaria. Asimismo, los estudios de vigilancia son adecuados para establecer la respuesta al tratamiento en diversos subgrupos de pacientes. En esta ocasión, los autores comunican los resultados del estudio posterior a la comercialización del preparado que combina el dienogest con el EE (D-EE).

El estudio de vigilancia se realizó entre 1995 y 1996 y abarcó a 2 403 especialistas en ginecología que trabajan en forma privada, en distintas regiones de Alemania. Los profesionales tuvieron a cargo la decisión del tratamiento con D-EE en cada una de las mujeres que ingresó en el estudio. Sólo se excluyeron las que presentaban contraindicaciones para el uso del fármaco, tal como lo especifica el fabricante del producto. Las participantes ingirieron un comprimido de D-EE con 2 mg de dienogest y 0.03 mg de EE los días 1 a 21 del ciclo menstrual. Luego entraron en un intervalo libre de medicación de 7 días, antes de iniciar un nuevo ciclo (6 en total).

Un cuestionario especial permitió conocer la edad, el antecedente de tabaquismo, la presencia de irregularidades menstruales y los efectos adversos asociados con el tratamiento. También se evaluó subjetivamente la tolerabilidad. Los efectos adversos y las irregularidades menstruales se detallaron en otro cuestionario. La eficacia anticonceptiva se valoró con el índice de Pearl: número de embarazos no deseados x 12 x 100/número total de ciclos de exposición. Se aplicaron métodos estadísticos descriptivos.

El 84% (n: 2 029) de los profesionales contactados completaron el cuestionario; la información derivó de 16 267 mujeres en total tratadas con el D-EE. El análisis final abarcó 92 146 ciclos en 16 087 mujeres, equivalente a 7 679 mujer/años de exposición al fármaco.

Las pacientes se clasificaron en subgrupos según el antecedente de tabaquismo y la utilización anterior de AO combinados. Alrededor de las tres cuartas partes de las participantes no fumaban. Entre las fumadoras, 66% fumaban 10 cigarrillos por día o menos, 29% fumaban entre 11 y 20 cigarrillos diarios y 5% fumaban más de 20 cigarrillos por día. El porcentaje de mujeres fumadoras disminuyó con la edad; en cambio, la proporción de fuertes fumadoras (más de 20 cigarrillos por día) se incrementó con la edad.

Alrededor de la mitad de las pacientes no habían recibido AO con anterioridad o en los últimos 3 meses. El resto de las participantes habían sido tratadas con otros AO en los 3 meses previos a la investigación. La edad promedio de las mujeres en el momento de comenzar el tratamiento con el D-EE fue de 24.3 años; la mayoría tenía entre 16 y 26 años. La edad promedio fue semejante entre las pacientes fumadoras y las no fumadoras y fue de 22.4 años en las pacientes que recibían el AO por primera vez y de 26.3 años en las que habían recibido otro preparado con anterioridad. El 49% de las pacientes tratadas por primera vez tenían menos de 20 años, mientras que la mayoría de las que habían recibido algún AO con anterioridad tenían entre 18 y 28 años.

Se registraron 17 embarazos a lo largo de los 92 146 ciclos de tratamiento en 16 087 mujeres. Seis de ellos ocurrieron después de la interrupción del tratamiento, de modo que no se consideraron en la fórmula para calcular el índice de Pearl. En función de las 11 gestaciones restantes, el índice de Pearl no ajustado fue de 0.14. Sin embargo, en 4 casos se consideró que la causa fue la falta de adhesión al tratamiento y no la falta de eficacia de éste; por consiguiente, el índice de Pearl ajustado fue de 0.09. La tercera parte de la población estudiada tenía menos de 20 años; 3 de los 11 embarazos ocurrieron en este grupo de edad. Por lo tanto, la eficacia del D-EE parece ser igual en las mujeres jóvenes y en las de mayor edad. No obstante, 9 de los 11 embarazos ocurrieron en pacientes en quienes el D-EE fue el primer tratamiento anticonceptivo (sólo la mitad de la población global del estudio). Los hallazgos sugieren que el riesgo de embarazo no deseado es mayor en las pacientes que reciben D-EE como primer método de anticoncepción.

Todas las participantes brindaron información acerca de la tolerabilidad del preparado durante los primeros 3 ciclos y entre el cuarto y el sexto ciclo. La mayoría de las mujeres consideraron que la tolerancia era buena o muy buena; sólo algunas la refirieron como escasa.

Durante los 6 meses de observación, 170 pacientes (1% de la cohorte) abandonaron el seguimiento; otras 100 mujeres (0.62%) abandonaron la terapia sin motivos precisos. Un total de 1 563 participantes (9.7%) señalaron los factores que motivaron la interrupción del tratamiento. En 333 de ellas (2.1%), las causas no fueron médicas, mientras que en 1 230

(7.6%), sí lo fueron. Las principales fueron las irregularidades menstruales (39% de los abandonos y alrededor del 4% de todas las pacientes) y los efectos adversos (31% de las interrupciones y aproximadamente el 3% de las mujeres). Al final del sexto mes, el 88% de las participantes continuaban con el tratamiento y 13 141 mujeres refirieron el deseo de continuarlo.

En 945 mujeres (5.9%) no apareció sangrado al interrumpir el ciclo de tratamiento; sin embargo, en alrededor de la mitad de las pacientes afectadas, este efecto se observó en una única oportunidad. Algunas participantes presentaron repetidamente este trastorno, con una incidencia global por ciclo de alrededor del 2%. El sangrado intermenstrual fue más común en el primer ciclo de tratamiento (5% de las mujeres presentaron un sangrado mínimo y 3.4% tuvieron hemorragia intermenstrual); con posterioridad, la incidencia se redujo de manera considerable. La frecuencia de complicaciones hemorrágicas fue similar en las pacientes que recibieron el D-EE como primer tratamiento anticonceptivo y en las que habían utilizado otro método anticonceptivo antes. Todas las irregularidades menstruales fueron menos frecuentes a medida que el tratamiento continuó.

Se registraron 1 289 eventos adversos en 914 mujeres (5.7%). Sin embargo, sólo 514 (56%) interrumpieron el tratamiento en forma prematura. El dolor mamario, el aumento del peso, las cefaleas y las náuseas y vómitos fueron los efectos adversos más frecuentes (1.46%; 1.11%, 0.98% y 0.96%, respectivamente).

Se observaron 6 eventos adversos graves: 2 casos de trombosis, 1 posible tromboembolismo pulmonar, 2 casos de trastornos de la funcionalidad hepática y una paciente con una metaplasia del exocérnix, posible o probablemente relacionada con el tratamiento. Todas evolucionaron bien con la terapia adecuada.

Varias mujeres refirieron mejoría de algunos trastornos preexistentes en relación con el uso del D-EE. El 70% de las mujeres que refirieron dismenorrea al inicio del estudio manifestaron mejoría y en el 88% de las pacientes con hemorragia por privación hormonal, la intensidad se redujo durante el tratamiento. El efecto antiandrogénico parcial del dienogest también se asoció con algunos beneficios; 597 mujeres refirieron cambios cutáneos: 73% presentaron mejoría, 17% refirieron agravamiento y 10% no notaron cambios en la piel o en el cabello asociados con el tratamiento. Más del 70% de las participantes refirieron modificaciones favorables en el acné, el hirsutismo y otros trastornos de la piel asociados con los andrógenos.

Esta investigación posterior a la comercialización del anticonceptivo que combina D-EE tuvo por finalidad evaluar la eficacia y la seguridad del medicamento en la práctica diaria. En el estudio participaron 2 403 profesionales, alrededor de una cuarta parte de los ginecólogos que ejercen privadamente en Alemania.

El ensayo confirma la elevada eficacia del D-EE: índice de Pearl de 0.14, una cifra más favorable que la observada en un estudio previo de fase III (0.21). Por lo tanto, el fármaco que combina D-EE tiene al menos la misma eficacia que los preparados con levonorgestrel, desogestrel o gestodeno. Cuatro de los 11 embarazos no deseados ocurrieron en mujeres que interrumpieron el tratamiento; los hallazgos de esta amplia investigación confirman que la eficacia anticonceptiva del D-EE es similar en las mujeres de diferentes edades.

El fármaco se toleró muy bien en lo que respecta al control del ciclo menstrual y de las reacciones adversas. Los trastornos menstruales ocurrieron en el 5% o menos de las mujeres durante el primer ciclo. Los resultados son igual de favorables que los obtenidos con el AO con gestodeno y superiores a los observados con el AO que tiene desogestrel.

Los efectos adversos más comunes –dolor mamario, aumento del peso, cefaleas y náuseas– fueron mínimos y aparecieron en el 1.5% de los casos o menos. El perfil de toxicidad del D-EE es, por lo tanto, similar al de los preparados con gestodeno o desogestrel. Es importante señalar que estas molestias mínimas motivaron la interrupción del tratamiento sólo en el 3% al 4% de las mujeres.

Sólo 3 de las 16 087 mujeres evaluadas presentaron complicaciones vasculares (2 casos de trombosis y una paciente con posible tromboembolismo pulmonar). A fines de 1995, 4 estudios epidemiológicos sugirieron un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en asociación con los AO combinados con desogestrel o gestodeno, en comparación con los preparados con levonorgestrel. Sin embargo, los análisis posteriores no confirmaron estos efectos. Más aun, si bien el preparado que combina D-EE se asoció con un aumento de la actividad del factor VII, simultáneamente se incrementa la actividad de varios factores fibrinolíticos, con lo cual se contrarrestaría el posible efecto procoagulante.

Sólo el 0.31% de las participantes de esta amplia investigación presentaron trastornos sexuales (menor interés o disminución de la libido). Por último, el D-EE se asoció con varios beneficios que no se relacionaron con el efecto anticonceptivo. Más del 70% de las mujeres refirieron mejoría de las alteraciones cutáneas provocadas por los andrógenos. En este contexto, el preparado que combina D-EE parece ser particularmente ventajoso en comparación con otros AO combinados. En conclusión, esta investigación de vigilancia confirma los resultados de los trabajos clínicos de fase que indican que el D-EE es un excelente AO, asociado con un muy buen perfil de tolerancia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/104804](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/104804)

## 11 - Destacan la Asociación entre el Bajo Peso Materno y el Riesgo de Parto Prematuro

*Saliha H, Mbah A, Lynch O y colaboradores*

**European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology** 144(2):119-123, Jun 2009

El parto prematuro es una de las principales variables asociadas con la morbilidad y la mortalidad infantil en los Estados Unidos. Se estima que el 12.8% de los nacimientos en ese país corresponden a partos prematuros, dado que las medidas destinadas a la prevención y a la disminución de la incidencia no han resultado eficaces.

Entre los factores predisponentes se destaca el bajo peso materno previo al embarazo (BPM-PE), definido por un índice de masa corporal (IMC) < 20 kg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, no se conoce con exactitud la asociación entre la magnitud del BPM-PE y el riesgo de parto prematuro, en especial cuando se evalúa esta relación en función del incremento de peso que ocurre durante la gestación. Además, se considera importante la evaluación de la repercusión del BPM-PE en el subtipo de parto prematuro, ya que no se ha establecido la asociación entre el BPM-PE y el parto prematuro espontáneo o inducido.

En este contexto, los autores se propusieron un ensayo para evaluar el riesgo de parto prematuro en relación con la gravedad del BPM-PE y con el incremento de peso durante la gestación, así como las eventuales diferencias en el riesgo de parto prematuro y parto extremadamente prematuro (PEP) en función de la finalización espontánea o inducida del embarazo.

Se obtuvo información de las bases de datos de nacimientos del estado de Missouri en el período comprendido entre 1989

y 1997. Se seleccionaron los embarazos de feto único con una edad gestacional de entre 20 y 44 semanas. Se calculó el IMC materno para dividir a las pacientes en categorías en función de este parámetro, ya sea con valores normales (18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>) o bien con BPM-PE leve (17.0 a 18.5 kg/m<sup>2</sup>), moderado (16.0 a 16.9 kg/m<sup>2</sup>) o grave (menor o igual a 15.9 kg/m<sup>2</sup>). Asimismo, se calculó la tasa de aumento de peso durante el embarazo para clasificar a las participantes en mujeres con incremento ponderal muy bajo (< 0.12 kg/semana), bajo (0.12 a 0.22 kg/semana), moderado (0.23 a 0.68 kg/semana), elevado (0.69 a 0.79 kg/semana) o muy elevado (> 0.79 kg/semana).

Se consideraron como criterios principales de valoración el parto prematuro (antes de la semana 37 de gestación) y el PEP (antes de la semana 33 de gestación). Además, se incluyó en el modelo de análisis la condición espontánea o inducida del parto. Del mismo modo, se recolectaron datos acerca de parámetros maternos y obstétricos, como la edad, la cantidad de embarazos previos, la raza, la educación, el tabaquismo, la presencia de comorbilidades y la calidad del control prenatal.

Las variables se analizaron con pruebas específicas y se realizó un ajuste estadístico con el método de ecuaciones estimadas generalizadas ante la presencia de los nuevos nacimientos originados en embarazos sucesivos.

Se identificaron 437 403 partos de nacidos vivos de madres con peso normal (86.7%, n = 379 423) o con BPM-PE (13.3%, n = 57 980). Los autores señalan que las pacientes con BPM-PE eran en general más jóvenes, con mayores tasas de tabaquismo y una mayor probabilidad de ser nulíparas (p < 0.01). En cambio, las mujeres con peso normal previo al embarazo se caracterizaban por un mejor control prenatal y un mayor nivel educativo (p < 0.01). En relación con las comorbilidades, los expertos mencionan que, si bien entre las mujeres con peso normal se observaron mayores índices de diabetes, preeclampsia e hipertensión crónica, las tasas de anemia y de desprendimiento placentario fueron más elevadas entre las participantes con BPM-PE.

Los neonatos nacidos de madres con BPM-PE se caracterizaron por una media de edad gestacional mayor que los hijos de las pacientes con peso normal previo al embarazo (39.1 ± 2.4 semanas y 38.8 ± 2.7 semanas, respectivamente, p < 0.01). No obstante, en los niños de las mujeres con peso normal se observó un peso al nacer significativamente mayor que en los neonatos de las madres con BPM-PE (p < 0.01).

Se describen 62 793 partos prematuros (9.9% del total de la población de estudio), de los cuales 51 342 fueron espontáneos (81.8%) y 11 451 fueron inducidos (18.2%). La proporción de neonatos prematuros extremos se calculó en 1.9% (n = 12 104), con un 77.1% de nacimientos espontáneos dentro de ese subgrupo (n = 9 335).

De acuerdo con los resultados del análisis estadístico, las madres con BPM-PE presentaban un aumento del 40% en las probabilidades de parto prematuro (*odds ratio* [OR] ajustado = 1.41) y de un 50% en el riesgo de PEP (OR ajustado = 1.48). Asimismo, los autores mencionan que este riesgo se incrementaba en función de la gravedad del BPM-PE, tanto en los partos espontáneos como en los inducidos (p < 0.01).

Por otra parte, se analizaron los datos vinculados con la asociación entre los partos espontáneos prematuros y los PEP en función de las categorías de IMC estratificadas según el incremento de peso durante la gestación. En este contexto, los autores afirman que tanto en el subgrupo de mujeres con muy BPM-PE como en aquellas con muy elevado aumento de peso durante el embarazo se observó el nivel más alto de riesgo de parto prematuro espontáneo. Como contrapartida, en las embarazadas con BPM-PE con aumento ponderal moderado durante la gestación, se verificó el menor nivel de

riesgo de parto prematuro, con la excepción del subgrupo de mujeres con BPM-PE moderado. En coincidencia, se señala la existencia de una correlación entre el bajo peso materno y la prevalencia de PEP, si bien esta asociación fue menor en las mujeres con un incremento moderado de peso durante el embarazo.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los autores afirman que el BPM-PE se asocia con un incremento en el riesgo de parto prematuro y de PEP, en forma directamente proporcional a la magnitud del BPM-PE. Además, este riesgo resulta más elevado para los partos espontáneos en comparación con los nacimientos inducidos. No obstante, el incremento moderado de peso durante el embarazo parece un factor asociado con la atenuación de este riesgo.

En este contexto, los expertos recuerdan que la desnutrición materna se considera un mecanismo importante por el cual el BPM-PE se vincula con el parto prematuro. De este modo, consideran que el BPM-PE representa un indicador de la deficiencia crónica de micronutrientes y macronutrientes que afecta el desarrollo y el crecimiento del feto. En coincidencia, la desnutrición materna se ha vinculado con una escasa superficie y un bajo peso de la placenta, con incapacidad de transporte de nutrientes hacia el feto.

Por otra parte, la inflamación y la infección pueden asociarse con el parto prematuro. Se menciona que la deficiencia de ciertos elementos como el hierro o el cinc en las mujeres con BPM-PE se relaciona con alteraciones del sistema inmune y una mayor predisposición a las infecciones, con incremento del riesgo de parto prematuro.

No obstante, los investigadores comentan que el incremento ponderal moderado durante la gestación se vinculó con una disminución del riesgo de parto prematuro en las mujeres con BPM-PE. Se desconocen los mecanismos por los cuales el incremento muy bajo o el aumento excesivo de peso durante el embarazo pueden asociarse con un mayor riesgo de parto prematuro. Se presume que una tasa muy elevada de aumento ponderal se relaciona con el incremento de la masa grasa, lo cual se ha vinculado con la inflamación y las infecciones, que constituyen variables asociadas con el parto pretérmino. Si bien en otras publicaciones se han descrito diferencias en el efecto de la tasa de aumento de peso en función de cada trimestre del embarazo, no fue posible evaluar este factor en el presente ensayo debido al diseño del estudio.

Los autores afirman que el BPM-PE se asoció con una mayor probabilidad de nacimientos prematuros y de PEP. De la misma manera, se observó una relación directamente proporcional entre el riesgo de parto prematuro y la magnitud del BPM-PE. Asimismo, este riesgo parece más elevado para los nacimientos espontáneos que para los inducidos. No obstante, destacan que el incremento ponderal moderado durante el embarazo se relaciona con una disminución del riesgo de parto prematuro en estas pacientes.

Por lo tanto, sugieren recomendar un aumento de peso de 0.23 a 0.68 kg/semana durante el embarazo en aquellas mujeres con BPM-PE, con el objetivo de reducir el riesgo de un nacimiento prematuro. En coincidencia, concluyen destacando la importancia del consejo médico destinado a mantener un peso normal antes del embarazo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108317](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108317)

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

## 12- EL Papel de la Resonancia Magnética Nuclear en el Cáncer de Mama

Ojeda-Fournier H, Comstock C

*Indian Journal of Radiology and Imaging* 19(2):161-169, May 2009

Diversos estudios señalan a la mamografía como el único estudio por imágenes que ha logrado reducir la mortalidad por cáncer de mama (CM); sin embargo presenta limitaciones en casos de aumento de la densidad del tejido mamario, de diagnóstico del carcinoma lobular, de estado posquirúrgico y de presencia de la mutación BCRA, entre otras. Esto ha llevado a la investigación de otros estudios complementarios, entre ellos la resonancia magnética nuclear dinámica con contraste (RMNDC). Las normativas más recientes del *American College of Radiology* (ACR) han definido 12 indicaciones para su utilización. En el presente artículo se presenta una revisión acerca de éstas.

Los protocolos de aplicación varían en función del equipo utilizado y de la preferencia del médico; pese a esto existen requerimientos mínimos para la realización de la RMNDC, los cuales son una bobina específica para mama, una fuerza magnética mínima de 1.5 Tesla y la administración dinámica del contraste (generalmente se recomienda el uso de un inyector de potencia para su estandarización).

La RMNDC no debe utilizarse en reemplazo de la mamografía y se recomienda contar con una previa para la interpretación de los resultados. Tampoco debe usarse en lugar de una biopsia ante una lesión sospechosa hallada por ecografía, mamografía o examen físico, ni para la caracterización de lesiones benignas. Si bien el estudio es altamente sensible, tiene baja especificidad, por lo que sus resultados podrían implicar la recomendación de otras técnicas por imágenes o de biopsias; hecho del que las pacientes deben estar al tanto. Por último es importante que el lugar donde se realice la RMNDC cuente con la posibilidad de practicar una marcación o biopsia con aguja.

La caracterización de lesiones es quizá la recomendación más débil y menos estudiada de la RMNDC en el estudio mamario. Puede presentar una utilidad complementaria en aquellos casos en que la mamografía o la ecografía no logran definir una lesión, pero su especificidad y poder predictivo negativo (de 67.4% y 85.4% respectivamente, de acuerdo con un estudio previo) suelen ser demasiado bajos como para eliminar la necesidad de una biopsia.

Usualmente se indica quimioterapia neoadyuvante en el CM avanzado para reducir el tamaño tumoral y así poder realizar una cirugía más conservadora. Si bien la RMNDC ha demostrado ser superior a la mamografía, la ecografía y el examen físico en la evaluación de la enfermedad residual, tiende a sobrestimarla y el efecto angiogénico de ciertos quimioterápicos limita la capacidad de evaluar el refuerzo generado por el contraste.

El carcinoma lobular infiltrante es de difícil definición, ya que suele observarse sólo en una proyección de la mamografía y generalmente es subestimado tanto en ésta como en la ecografía. En tales casos, la RMNDC ha demostrado ser superior para determinar la extensión de esta neoplasia.

La RMNDC ha demostrado su capacidad para evaluar la extensión del carcinoma ductal infiltrante y otras áreas de enfermedad, no visibles en la mamografía. Analizar la extensión de un CM recientemente diagnosticado es la principal indicación de la RMNDC en la institución en la que trabajan los autores de esta revisión.

En caso de identificarse metástasis en un ganglio axilar con mamografía negativa, la RMN logra determinar la localización primaria del CM en el 75 a 86% de las pacientes. Si bien es cierto que esto no modifica el pronóstico de la enfermedad en

estos casos de CM oculto, permite considerar la posibilidad de un tratamiento quirúrgico conservador.

En muchos casos de mastectomía se opta por la reconstrucción mamaria con tejidos autólogos, como es el colgajo de musculocutáneo recto abdominal transversal (conocido como colgajo TRAM), o del músculo dorsal o glúteo. Para describirlo en forma breve, la pared torácica se cubre con tejido adiposo y en algunos casos se coloca un implante para aportar volumen al montículo de seno reconstruido. El seguimiento de estas pacientes, tanto clínico como por mamografía, aporta información limitada. La RMNDC, en cambio, puede representar precisamente la pared torácica, lo que resulta útil para la detección de recurrencias locales. Además puede identificar los cambios benignos que generan dudas en los casos de reconstrucción con tejidos autólogos.

Antes de disponer del gadolinio como sustancia de contraste, la RMN era la primera indicación para la evaluación de la integridad de los implantes de siliconas. Hay una revisión muy completa de los diversos tipos de implantes y de las imágenes de ruptura, de Middleton y McNamara. Las mamografías pueden ser de difícil interpretación en las pacientes con implantes, por lo que la evaluación de la presencia de CM es otra indicación de la RMNDC, ya que también puede detectar lesiones por detrás del implante, y es el estudio de elección en las pacientes con CM e implantes. En la institución a la que pertenecen los autores se realizan secuencias específicas para implantes; esto sólo aumenta en algunos minutos el procedimiento y aporta información que en casos de ruptura puede resultar clínicamente significativa.

Tanto la mamografía como la ecografía presentan limitaciones en la evaluación de la pared torácica, no así la RMN, donde el refuerzo de los músculos pectorales e intercostales indica invasión tumoral de los tumores posteriores de mama. Por otro lado, la obliteración del plano adiposo suprayacente no es suficiente para sugerir invasión tumoral de la pared torácica. El principal valor del conocimiento de la invasión de la pared torácica se relaciona con la elección del procedimiento quirúrgico a realizar.

El antecedente de CM eleva el riesgo de contraer otro CM. Hasta el 7% de las mujeres serán diagnosticadas con una enfermedad metacrónica, y hasta el 3% presentará patología contralateral sincrónica. De acuerdo con estudios recientes, la RMNDC ha podido detectar casos de cáncer oculto en la mama contralateral en un 3% a 5% de las pacientes, por lo que sería un estudio de utilidad en la pesquisa en la mama contralateral ante un diagnóstico reciente de CM. Aún no se conoce el posible impacto sobre la supervivencia en caso de detección de un tumor sincrónico contralateral. Ante el aumento del uso de radioterapia localizada, la importancia de definir áreas adicionales de enfermedad cobrará cada vez más valor.

En los casos de CM en estadio I y II, la tumorectomía seguida de radioterapia es una alternativa aceptable de tratamiento que logra la misma supervivencia que las mastectomías radical y modificada. Las tasas de recurrencia asociadas a este procedimiento aumentan en presencia de márgenes positivos, lo que se observa en alrededor del 40% de los casos. Las ventajas que ofrece la RMNDC efectuada antes del reingresar a quirófano para una nueva resección es la posibilidad de identificar enfermedad multifocal o multicéntrica, lo que determinaría un cambio en la conducta quirúrgica. Otra ventaja es la información que aporta acerca de la extensión de la enfermedad residual y su localización. Es de destacar, sin embargo, que la especificidad del método es limitada en el período posoperatorio debido a los cambios inflamatorios, por lo que su realización antes de los 28 días puede afectar su precisión.

En el caso de las pacientes de alto riesgo (por ejemplo, portadoras de las mutaciones BCRA1 o BCRA2, o con

antecedentes de CM en familiares de primer grado, o de radiación en el área torácica entre los 10 y 30 años de edad por linfoma de Hodgkin, con un riesgo de 20% a 25% de acuerdo con modelos de estimaciones estadísticas de riesgo como BRCAPRO o Gail, o con otras mutaciones genéticas como p53 y Cowden) existe suficiente información como para recomendar la realización anual de RMNDC, además de la mamografía. En las pacientes con mutaciones genéticas el CM se diagnostica a edades más tempranas, cuando tienen mayor densidad mamaria, y en general la lesión es relativamente más grande al momento del diagnóstico. No hay al momento suficientes datos como para sugerir la pesquisa con RMNDC a todas las mujeres con antecedentes personales de CM, hiperplasia ductal atípica u otras lesiones de alto riesgo en la biopsia, así como en pacientes con glándulas extremadamente u heterogéneamente densas.

Los cambios posquirúrgicos pueden dificultar la evaluación de la recurrencia del CM en el sitio de la tumorectomía. Si bien existen pocas publicaciones al respecto, se señala que la RMN sería de utilidad en la evaluación de recurrencia de la enfermedad en aquellas mujeres con imágenes dudosas en mamografía o ecografía por la cantidad de tejido cicatrizal. En la RMN la cicatrización puede provocar un refuerzo con el contraste durante 1 a 2 años luego de la cirugía, en tanto que una RMN negativa ayudaría a excluir la posibilidad de recurrencia. Generalmente, la cicatrización exhibe un delgado refuerzo en anillo o borroso alrededor de la cavidad, mientras que en el tumor recurrente tiende a ser más compacto o similar a una masa.

Los autores de este artículo revisaron las indicaciones de RMNDC de acuerdo con las recomendaciones del ACR. La RMNDC de mama ha surgido como la modalidad más sensible para la evaluación de esta glándula; sin embargo está limitada por su baja especificidad. Este método de imágenes no debe reemplazar a la mamografía para la pesquisa de CM en la población general. La posibilidad de localización o biopsia guiada por RMNDC son requisitos necesarios para cualquier programa de RMN, debido a las lesiones que no serán observables por otros métodos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108615](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108615)

### 13 - Repercusión de la Prevalencia de Genotipos de HPV sobre la Pesquisa del Cáncer Cervical

Wheeler C, Hunt W, Castle P y colaboradores

Journal of the National Cancer Institute 101(7):475-487, Abr 2009

En la última década se han propuesto nuevas herramientas para la prevención del cáncer cervical (CC): la vacunación de niñas y adolescentes dirigida al papilomavirus humano (HPV) y los métodos de detección de los tipos carcinógenos de este virus. Se necesitan estudios de prevalencia de genotipos virales para calcular el impacto de estas estrategias en la prevención secundaria de la neoplasia. Sin embargo, se dispone de escasos ensayos de estas características en los Estados Unidos. Así, sólo en 2 trabajos con una cantidad relativamente importante de participantes se demostró la prevalencia de los tipos 16, 18 y 6 del HPV en muestras de tejido tumoral. En este estudio, los autores se propusieron la evaluación de los genotipos de HPV en lesiones precancerosas (carcinoma *in situ* [CIS] y adenocarcinoma *in situ* [AIS]) y en el CC invasivo (CCI) en mujeres del estado de Nuevo México.

El objetivo de los expertos consistió en efectuar una descripción del riesgo de CC en función del genotipo y la especie de HPV, así como de los grupos de riesgo. Debido a que la segunda meta fue el análisis de factores inmunogenéticos para una segunda publicación, sólo se incluyeron mujeres pertenecientes a grupos raciales en los cuales fue posible efectuar este análisis. Por lo tanto, sólo participaron pacientes de raza blanca hispanas y no hispanas, las que representaban el 90% de la población femenina del estado de Nuevo México.

Se obtuvieron datos del *New Mexico Tumor Registry*, en el cual se incluyó información acerca de todos los casos de CCI diagnosticados entre 1980 y 1999, así como de los registros de CIS y AIS del *University of New Mexico Hospital* en un período similar. Se excluyeron los preparados histológicos descartados por haber concluido el lapso de almacenamiento de 10 años.

Se consideró como grupo de control a una serie de muestras de hisopado cervical de mujeres hispanas y no hispanas de entre 18 y 40 años que consultaron para la pesquisa de rutina entre julio de 1996 y mayo de 2000. Se excluyeron de esta cohorte las pacientes con antecedentes de alteraciones o cirugías cervicales, así como aquellas con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado. Se destaca que en el 90.9% de las integrantes de esta cohorte de control los resultados de la citología fueron normales.

Para la detección del genotipo de HPV, tanto las muestras de control como los preparados histológicos incluidos en parafina fueron procesados con técnicas específicas. Se aplicaron 2 métodos de reacción en cadena de la polimerasa, para evitar errores relacionados con la eventual degradación del ADN viral de los tejidos fijados en parafina.

Con el objetivo de calcular los riesgos relativos (RR) se optó por la utilización de 3 sistemas de clasificación diferentes: el genotipo, la especie y la categorización en función del riesgo de CC. Los expertos recuerdan que la clasificación en especies se asocia con la historia natural y la carcinogénesis secundaria al HPV. Para estimar el riesgo de CC se establecieron 4 categorías mutuamente excluyentes, en orden descendente de riesgo: muestra positiva sólo para HPV16; resultado negativo para HPV16, pero positivo para HPV18; muestra negativa para ambos, pero positiva para otros genotipos carcinógenos; o bien resultado negativo para HPV.

Todos los *odds ratio* (OR) se calcularon con un modelo de casos y controles y se ajustaron según el grupo étnico. Se postuló como hipótesis que los grupos de riesgo para HPV podían dividirse en varios subgrupos en función de diversos factores como la tendencia a las consultas de pesquisa, el envejecimiento en relación con el potencial carcinógeno del virus y las interacciones entre el genotipo de HPV y las células específicas. Se definió como significativo un valor de  $p < 0.05$  en 2 dimensiones.

Mientras que la mayoría de las integrantes de la cohorte de control eran hispanas (57%), se calculó una mayor proporción de mujeres no hispanas en el grupo de referencia (58.9% y 58.3% de las pacientes con CIS o AIS y CC, respectivamente). Como era de esperar, la mortalidad atribuida al CC se incrementaba en función del mayor estadio de la enfermedad al momento de diagnóstico.

De acuerdo con los expertos, la prevalencia de la infección por HPV en el grupo de control era de 38.4%, con predominio de los genotipos HPV16 (7.4%), HPV53 (4.9%) y HPV54 (3.5%). Por otra parte, en las mujeres con CIS o AIS se observó una prevalencia de HPV del 97.1%, con una proporción de HPV16 de 56.3% y una presencia de HPV18 de sólo el 5.9%. En cuanto a las enfermas con CCI, la prevalencia de HPV en general, de HPV16 y HPV18 se calculó en 91%, 53.2% y 13.1%, en orden sucesivo.

Entre los especímenes positivos para HPV se detectó la coexistencia de múltiples genotipos en el 44.7% de los casos

del grupo de control, en el 18.2% de las mujeres con CIS o AIS y en el 8.4% de las participantes con CC.

Para el cálculo de los OR se utilizó como referencia a las enfermas con resultados positivos para HPV16. Estos OR de casos y controles se expresaron como RR en porcentajes, donde un resultado positivo para HPV16 se asoció con un RR = 100%, mientras que otros genotipos equivalían a porcentajes menores. Así, se confirmó para el HPV33 un RR de CIS o AIS de 101%, por lo cual se lo consideró similar al relacionado con el HPV16. En coincidencia, en publicaciones previas se había vinculado al HPV33 con un alto riesgo de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado 2 o 3. No obstante, entre los demás genotipos, sólo el HPV31 y el HPV35 se relacionaron con un RR significativamente mayor del 10%. En cuanto a los CCI, el HPV18 se asoció con un RR = 68% en comparación con el HPV16, mientras que el HPV33 se vinculó con un RR del 57%.

Por otra parte, los autores efectuaron un análisis de riesgo de acuerdo con la clasificación del HPV en especies. Mencionan que el RR de infección por el grupo alfa-9 (que comprende los genotipos 16, 31, 33, 35, 52 y 58) en relación con el HPV16 fue de 49% (con la exclusión del genotipo 16 de este grupo) para las enfermas con CIS o AIS. En cambio, las restantes especies de HPV no se vincularon con un RR de significación estadística. En otro orden, en las mujeres con CC, el RR para las especies del grupo alfa-9 en comparación con el HPV16 se estimó en 19%, el cual fue comparable al del grupo alfa-7 (HPV18, 39, 45, 59, 68 y 70). Para este grupo y en relación con el HPV16, se destaca que el riesgo de AIS y de adenocarcinoma alcanzó el 73% y el 54%, respectivamente. Este mayor riesgo se atribuye a la infección por el HPV18, ya que la exclusión de este genotipo se vinculó con el descenso de estos RR a 6% y 7%, en orden sucesivo.

Además, se incorporó el tipo histológico al modelo de análisis y se caracterizó a las participantes en las 5 categorías de riesgo mutuamente excluyentes en función del genotipo del HPV. Los RR para CIS o AIS fueron despreciables para las muestras negativas para HPV o con genotipos no carcinógenos. En cambio, los HPV carcinógenos (excluidos los genotipos 16 y 18) y el HPV18 se asociaron con RR comparables (30% y 35%, respectivamente). Estos valores fueron considerados por los autores como mucho menores que los relacionados con el genotipo HPV16, que alcanzaron el 100%. De todos modos, en las mujeres con CC se describieron proporciones similares, si bien los expertos distinguen que el RR fue del 100% tanto para HPV16 como para HPV18. En el subanálisis restringido a los adenocarcinomas y a los carcinomas adenoescamosos, el RR vinculado con el HPV18 resultó superior al asociado con el HPV16 (430% para el AIS y 325% para el adenocarcinoma). Asimismo, cuando se combinaron los datos de todos los tipos histológicos, la prevalencia de HPV18 fue más elevada en los CCI que en los CIS o AIS.

Por otra parte, mediante técnicas de análisis multivariado se confirmó que los grupos de riesgo para HPV se asociaban de modo significativo con la edad al momento del diagnóstico de CCI ( $p < 0.001$ ), si bien este vínculo no ocurría con el CIS y el AIS ( $p = 0.15$ ). Así, el diagnóstico de CCI asociado con HPV16 o HPV18 se efectuó con mayor frecuencia en mujeres significativamente más jóvenes en comparación con otros genotipos. Por otra parte, la prevalencia de HPV16 fue más elevada en las mujeres no hispanas, aunque la proporción de este genotipo en la población estudiada descendió en función

del año calendario. Sin embargo, la cantidad de infecciones por los grupos alfa-9 (vinculada con el HPV16) y alfa-7 (asociada con el HPV18) se mantuvo relativamente constante. De este modo, se presume la existencia de una mayor proporción de infecciones por los restantes genotipos de estas especies en lugar de un incremento de la detección de genotipos de especies diferentes.

Los autores aseguran que el presente análisis es el mayor estudio de prevalencia de genotipos de HPV en la población estadounidense. De acuerdo con los resultados, manifiestan que los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58 se asociaron con un riesgo elevado de CIS y AIS. Por otra parte, los genotipos 16, 18, 33, 35 y 45 se relacionaron con un incremento en el riesgo de CCI. La media de edad al momento del diagnóstico fue similar para la infección por HPV16, HPV18 y otros genotipos carcinógenos en las mujeres con CIS y AIS. En cambio, los genotipos 16 y 18 se vincularon con una mayor prevalencia en las pacientes más jóvenes con CCI. Se presume que otros genotipos con menor potencial carcinógeno requieren la presencia de otros factores secundarios, como el tabaquismo, o bien que se necesita un mayor período para establecer una infección causal debido a su menor prevalencia.

Como consecuencia de esta tendencia a los cambios en la edad de aparición, los autores proponen elevar el umbral de inicio de la pesquisa del CC por encima de los 21 años, ya que la incidencia de la enfermedad en mujeres menores de 25 años se considera muy infrecuente. Por otra parte, la pesquisa cervical agresiva en esta población de bajo riesgo en edad fértil puede vincularse con la detección excesiva de cambios histológicos asociados con infecciones recientes por HPV. La presencia de estas lesiones, como la CIN, puede desencadenar un tratamiento quirúrgico que se vincula con repercusiones negativas para la fertilidad y con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas.

En otro orden, se estima que en las pacientes vacunadas se observará un descenso del valor predictivo positivo de la citología y las pruebas de detección del HPV. Dado que los CC causados por genotipos carcinógenos distintos de HPV16 y HPV18 sólo representan un tercio de los casos, la rentabilidad de la pesquisa disminuirá en las mujeres jóvenes. Si bien elevar la edad de inicio de la pesquisa podría asociarse con el subdiagnóstico de lesiones precancerosas o de CC en algunas pacientes jóvenes, los expertos recuerdan que el 60% de las neoplasias detectadas en la actualidad corresponden a mujeres en las que la prueba de Papanicolaou no se efectuó en los tiempos recomendados.

Además, señalan la existencia de una compleja relación entre las especies de HPV y los diferentes tipos histológicos. De este modo, no se describieron casos de CIS asociados con el grupo alfa-7, lo que se atribuye, entre otros factores, a una progresión más veloz al CCI, en especial ante la infección por HPV18. En coincidencia, los CCI relacionados con esta especie se diagnosticaron en general en fases más avanzadas de la enfermedad. Debido a la menor prevalencia de detección de lesiones precancerosas asociadas con el grupo alfa-7, los autores comentan que la determinación de HPV en la pesquisa primaria podría incrementar la detección.

Los expertos aseguran que el estudio de los genotipos de HPV permite disponer de datos iniciales para evaluar la efectividad de las nuevas tecnologías de detección, vacunación y pesquisa en la prevención del CC. Concluyen sugiriendo que estos datos pueden orientar la futura aplicación de estas técnicas para incrementar la rentabilidad con beneficios para la salud pública.

AVISO  
SIIC *Data Bases*

# 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°	Enunciación	Seleccione su opción
1	En las mujeres con cáncer de ovario recurrente, ¿qué parámetro clínico se asoció en forma significativa e independientemente con la supervivencia global?	A) El intervalo libre de enfermedad. B) La enfermedad localizada. C) La cirugía citorreductora completa. D) El grado e histología tumoral.
2	¿Cuál de estas afirmaciones es correcta, en relación con la ecografía Doppler de las arterias uterinas de las embarazadas con alto riesgo de preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino?	A) Se propone su realización en mujeres con niveles elevados de alfa-fetoproteína. B) No se ha definido el segmento arterial más apropiado para la evaluación. C) No se ha definido aún el intervalo exacto de valores normales. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál de las siguientes opciones constituye una indicación de diagnóstico genético preimplantacional?	A) Alteraciones cromosómicas generalmente resultantes de translocaciones. B) Riesgo de enfermedades ligadas a trastornos de un único gen. C) Riesgo de enfermedades ligadas al cromosoma X. D) Todas son correctas.
4	Señale la opción correcta sobre la realización de cirugías laparoscópicas en embarazadas:	A) Afectan la evolución del embarazo. B) Nunca deben realizarse durante el primer trimestre. C) Sólo pueden realizarse durante el tercer trimestre. D) Generalmente no afectan la evolución del embarazo.
5	¿Cuál de los siguientes factores tendría un papel en la aparición de la preeclampsia?	A) La alteración del remodelamiento de los vasos que irrigan la placenta. B) La hipertensión arterial. C) Factores genéticos. D) A y C son correctas
6	Con respecto a la endometriosis rectovaginal, indique cuál de las siguientes opciones considera correcta.	A) Los anticonceptivos orales mixtos son la opción terapéutica de elección en los casos sintomáticos. B) La cirugía es el tratamiento de elección en los casos sintomáticos. C) Las terapias hormonales suelen ser poco o nada eficaces en el control del dolor asociado. D) Todas las pacientes deben someterse a una resección intestinal.
7	¿Qué causas de dolor pelviano crónico pueden reconocerse en las mujeres con una histerectomía previa?	A) Las adherencias posquirúrgicas. B) La endometriosis. C) El dolor intrínseco del ápice vaginal. D) Todas son correctas.
8	¿Cuáles son las ventajas de los tratamientos laparoscópicos en los casos de cáncer de endometrio?	A) Menor tiempo de cirugía. B) Menores pérdidas de sangre. C) Mayor supervivencia libre de progresión. D) A y B son correctas.
9	¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto de la alfa fetoproteína?	A) Se produce en el hígado materno. B) Atraviesa libremente la placenta. C) Se desconoce su función biológica específica. D) Aumenta en el último trimestre del embarazo.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentación	Clave
1	La cirugía citorreductora completa.	El único parámetro clínico que se asoció en forma significativa e independientemente con el tiempo de supervivencia posrecurrencia del cáncer de ovario fue el porcentaje de pacientes con cirugía citorreductora completa.	C
2	Todas son correctas.	Si bien no se han definido con exactitud el mejor segmento de visualización y el intervalo de valores normales, se propone la realización de la ecografía Doppler de las arterias uterinas en mujeres con antecedentes de preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino, así como en presencia de niveles maternos elevados de alfa-fetoproteína o gonadotropina coriónica.	D
3	Todas son correctas.	Esta indicada en presencia de alteraciones cromosómicas generalmente resultantes de translocaciones robertsonianas o recíprocas, inversiones, inserciones y mosaicismo germinal. También se aplica ante el riesgo de enfermedades ligadas al cromosoma X o a trastornos de un único gen.	D
4	Generalmente no afectan la evolución del embarazo.	En general los procedimientos laparoscópicos no afectan la evolución del embarazo aunque se realicen durante el primer trimestre.	D
5	A y C son correctas	La alteración en el remodelamiento de los vasos sanguíneos que irrigan la placenta, junto con factores constitucionales, genéticos, y ambientales contribuirían a la aparición de la preeclampsia.	D
6	La cirugía es el tratamiento de elección en los casos sintomáticos.	Si bien en la mayoría de los casos las terapias hormonales son eficaces para controlar el dolor, la cirugía es el tratamiento de elección. Se demostró que la extrirpación completa del tejido endometrial, con resección intestinal (en caso de ser necesaria), permite aliviar significativamente el dolor y mejorar la calidad de vida.	B
7	Todas son correctas.	Entre las causas de dolor pelviano posterior a una histerectomía se citan el dolor intrínseco del ápice vaginal, el síndrome de ovarios residuales, las adherencias posquirúrgicas, el síndrome de ovarios remanentes y la recurrencia de endometriosis.	D
8	A y B son correctas.	La histerectomía total laparoscópica se asocia con menor tiempo de cirugía y menos pérdidas de sangre que los demás tipos de histerectomía, aun que la histerectomía vaginal asistida por laparoscopia.	D
9	Se desconoce su función biológica específica.	Actualmente se desconoce la función específica de la alfa-fetoproteína y, en general, su medición se utiliza junto con la de otros marcadores biológicos en la pesquisa prenatal.	C