

Obstetricia y Ginecología

Serie

Volumen 22, Número 3, Septiembre 2010

	Página
Indice, Conexiones Temáticas.....	1
Dirección.....	2
Contacto Directo.....	3

Artículos distinguidos

A - Culdolaparoscopia: un Acceso Abdominal Seguro por Orificios Naturales <i>Daniel Tsin, SIIC.....</i>	4
---	---

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Asociación entre los Niveles de PAPP-A en el Primer Trimestre y la Identificación Temprana de la Hipertensión Inducida por el Embarazo <i>Meloni P, D'Angeli I, Izo L y colaboradores</i> <i>Hypertension in Pregnancy</i> 28(4):361-368, 2009.....	7
2 - Estudio Controlado Aleatorizado acerca de la Comparación entre la Historia Clínica y el Estudio por Imágenes para Determinar el Cerclaje en Mujeres con Alto Riesgo de Parto Prematuro (Estudio CIRCLE) <i>Simcox R, Seed P, Shennan A y col.</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 200(6):623-623, Jun 2009.....	8
3 - La Hipertensión durante el Embarazo se Asocia con las Calcificaciones Coronarias de Modo Independiente de la Función Renal <i>Cassidy-Bushrow A, Bielak L, Peysers P y col.</i> <i>Journal of Women's Health</i> 18(10):1709-1716, Oct 2009.....	9
4 - Progestágenos con Propiedades Antiandrogénicas <i>Raudrant D, Rabe T</i> <i>Drugs</i> 63(5):463-492, 2003.....	11
5 - Edad y Prevalencia de Carcinoma Cervical Detectado en la Histerectomía Posterior a la Conización <i>Wun T, Wei-Cheng Chiu W, Tseng C y col.</i> <i>Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 48(3):254-257, Sep 2009.....	13
6 - Discrepancias entre la Estadificación Clínica y los Hallazgos Patológicos en los Cánceres Cervicales Operables en Estadios IB-IB: Análisis Retrospectivo de 818 Pacientes <i>Qin Y, Peng Z, Zheng Y y col.</i> <i>ANZJOG</i> 49(5):542-544, Oct 2009.....	14
7 - Características Asociadas con el Rastreo Mamográfico en las Mujeres Hispánicas y Blancas no Hispánicas <i>Borrayo E, Hines L, Giuliano A y col.</i> <i>Journal of Women's Health</i> 18(10):1585-1594, Oct 2009.....	15
8 - El Estradiol Circulante Define el Fenotipo Tumoral del Cáncer de Mama en las Pacientes Menopáusicas <i>Schneider J, Martín-Gutiérrez S y col.</i> <i>Maturitas</i> 64(1):43-45, Sep 2009.....	16

Página

9 - Uso Posoperatorio de Anticonceptivos Orales para la Prevención de la Recurrencia Anatómica o Sintomática luego de la Cirugía Conservadora para Endometriosis <i>Seracchioli R, Mabrouk M, Venturoli S y col.</i> <i>Human Reproduction</i> 24(11):2729-2735, Nov 2009.....	18
---	----

Novedades seleccionadas

10 - Recomendaciones para la Toma de Muestras Endometriales en Mujeres Premenopáusicas con Hemorragia Uterina Anormal <i>Iram S, Musonda P, Ewies A</i> <i>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology</i> 148(1):86-89, Ene 2010.....	20
11 - La Resonancia Magnética No Es Adecuada para Detectar la Invasión Miometrial Profunda en el Cáncer de Endometrio <i>Hwang J, Hwang J, Lee K, Lee J</i> <i>ANZJOG</i> 49(5):537-541, Oct 2009.....	21
12 - La Detección de Fibras Nerviosas C en las Biopsias de Endometrio Podría Ser Util en el Diagnóstico de la Endometriosis <i>Al-Jefout M, Dezamaulds G, Fraser I y col.</i> <i>Human Reproduction</i> 24(12):3019-3024, Dic 2009.....	22

Más Novedades Seleccionadas.....	23
Autoevaluaciones de Lectura.....	30
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
Administración Hospitalaria.....	7
Anatomía Patológica.....	6, 8, 10, 15
Atención Primaria.....	1-4, 7, 10, 13, 14, 16
Bioquímica.....	1, 4, 8, 14, 15
Cardiología.....	1, 3
Cirugía.....	A, 6, 12, 15
Dermatología.....	4, 14
Diabetología.....	14
Diagnóstico por Imágenes.....	1-3, 7, 11, 14
Diagnóstico por Laboratorio.....	1, 8, 12, 14, 15
Endocrinología y Metabolismo.....	4, 7, 8, 9, 13-15
Epidemiología.....	1, 5, 7, 8, 10, 12-14, 16
Farmacología.....	8
Genética Humana.....	7, 8
Geriatría.....	7, 8
Informática Biomédica.....	15
Medicina Deportiva.....	13
Medicina Familiar.....	1-5, 9, 10, 15, 16
Medicina Interna.....	A, 3, 5, 9, 10, 16
Medicina Reproductiva.....	4, 9, 13, 15
Nefrología y Medio Interno.....	3
Nutrición.....	13, 14
Oncología.....	8, 10, 11
Pediatría.....	2
Salud Pública.....	5, 7, 10, 14



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



Artículo completo en 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

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.

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	Culdolaparoscopia: un Acceso Abdominal...	• Dr. D. Tsin. The Mount Sinai Hospital of Queens, NY 11102, Long Island, EE.UU.
1	Asociación entre los Niveles de PAPP-A...	• Dr. I. D'Angeli, Department of Heart and Great Vessels "Atilio Reale", "La Sapienza" University, 00161, Roma, Italia
2	Estudio Controlado Aleatorizado acerca...	• Dr. A. H. Shennan. King's College London, St. Thomas' Hospital, Division of Reproduction and Endocrinology, Maternal and Fetal Research Unit, Londres, Reino Unido
3	La Hipertensión durante el Embarazo...	• Dr. P. Peyser, Department of Epidemiology, University of Michigan, Ann Arbor, EE.UU.
4	Progestágenos con Propiedades...	• Dr. T. Rabe. Universitätsklinikum Frauenklinik, 69115, Heidelberg, Alemania
5	Edad y Prevalencia de Carcinoma...	• Dr. W. Wei-Cheng Chiu, Departments of Obstetrics and Gynecology, Chang-Bing Show Chwan Memorial Hospital, Changhua, Taiwán
6	Discrepancias entre la Estadificación...	• Dr. Z. Peng, Sichuan University, 610041, Sichuan, China
7	Características Asociadas con el Rastreo...	• Dr. E. A. Borrayo, Department of Psychology, University of Colorado, CO 80217, Denver, Colorado, EE.UU.
8	El Estradiol Circulante Define el...	• Dr. J. Schneider, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, 28922, Madrid, España
9	Uso Posoperatorio de Anticonceptivos...	• Dr. R. Seracchioli, Minimally Invasive Gynaecological Surgery Unit, Reproductive Medicine Unit, S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italia
10	Recomendaciones para la Toma de...	• Dr. S. Iram, Maternity Block, The Ipswich Hospital NHS Trust, IP4 5PD, Ipswich, Reino Unido
11	La Resonancia Magnética No Es...	• Dr. J. K. Lee. Department of Pbstetrics and Gynecology, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 152-703, Seúl, Corea del Sur
12	La Detección de Fibras Nerviosas C...	• Dr. M. Al-Jefout. Department of Obstetrics and Gynaecology, Queen Elizabeth II Research Institute for Mothers and Infants, University of Sydney, NSW 2006, Sydney, New South Wales, Australia
13	Estudian los Efectos de la Actividad...	• Dr. L. B. Augestad. Norwegian University of Science and Technology, NO-7491, Trondheim, Noruega
14	Analizan el Efecto de la Obesidad sobre...	• Dr. M. I. Hsu. Department of Obstetrics and Gynecology, Taipei Medical University-Wan Fang Medical Center, Taipei 116, Taipei, Taiwán
15	Identifican Nuevos Biomarcadores de...	• Dr. J. Jing. Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 450052, Zhengzhou, China
16	Dilatación Cervical en la Cesárea...	• Dr. Y. Lee. Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 150-010, Seúl, Corea del Sur

Las direcciones de los autores de la sección Expertos Invitados pueden solicitarse a Secretaría de Redacción SIIC, secrreda@siicsalud.com.

Artículos distinguidos

(<http://www.siiisalud.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 - Culdolaparoscopia: un Acceso Abdominal Seguro por Orificios Naturales



Daniel Tsin, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Director of Minimally Invasive Surgery, The Mount Sinai Hospital of Queens, Long Island, EE.UU.

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/autor/b.php/112063



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

Abstract

To present safe experiences in transvaginal endoscopic operations traditionally done with a trans-abdominal approach. Culdolaparoscopy in its hybrid form uses a multifunctional vaginal port combined with minilaparoscopy. Our safe record in more than one hundred cases of hybrid Culdolaparoscopy since 1998 has encountered one non-related surgical complication. Similar experiences have been reproduced by other surgical teams.

Resumen

Las experiencias seguras en cirugía transvaginal endoscópica tradicionalmente se han hecho con un abordaje transabdominal. La culdolaparoscopia en su forma híbrida usa un puerto multifuncional vaginal en combinación con minilaparoscopia. Nuestro registro de seguridad en más de cien casos de culdolaparoscopia híbrida desde 1998 informa sólo una complicación no relacionada con la cirugía. Otros equipos quirúrgicos reprodujeron experiencias similares.

Introducción

La cirugía por orificios naturales asistida por minilaparoscopia (MANOS, por sus siglas en inglés) y la cirugía endoscópica transluminal por orificios naturales (NOTES, por sus siglas en inglés) son procedimientos que pueden realizarse por la vía de diferentes orificios naturales. La culdolaparoscopia comprende la realización de MANOS o NOTES a través de la vía transvaginal.

La culdolaparoscopia es un enfoque en evolución que requiere experiencia adquirida en distintas áreas como la gastroenterología, la cirugía general y la ginecología. Por lo tanto, es recomendable un equipo multidisciplinario para practicar la culdolaparoscopia, al menos hasta que los grupos de trabajo, especializados en la cirugía por orificios naturales, elaboren soluciones educativas prácticas. El equipo incluye cirujanos, asistentes, enfermeros de quirófano y personal técnico. El equipo debe adquirir experiencia en laparoscopia avanzada y cirugía transvaginal. Esto se logra al practicar en el laboratorio, al familiarizarse con el diseño conceptual de la cirugía y al adaptar las experiencias previas a este nuevo enfoque.

La culdolaparoscopia requiere que el equipo tenga entrenamiento y orientación adicionales.¹⁻⁵ La coordinación del equipo debe practicarse primero en el laboratorio y los comandos no deben dirigirse a derecha o izquierda, sino a un objetivo específico. Consejo que los cirujanos y

asistentes muevan un instrumento por vez.

La orientación o manejo de instrumentos flexibles requiere habilidades adicionales y una curva de aprendizaje más prolongada que la necesaria para los instrumentos rígidos. Hoy, el uso de imanes, microrrobots y herramientas independientes aseguradas, en la cirugía por orificios naturales en seres humanos, está en sus primeras etapas y los robots inalámbricos están en una etapa experimental. Las herramientas independientes aseguradas (HIA) son dispositivos experimentales elaborados por los doctores Domínguez, Dávila y Tsin para asistir en una laparoscopia de puerto único y en la cirugía por orificios naturales.

Se requiere un equipo bien entrenado para implementar con seguridad las nuevas tecnologías y los avances en cirugía mínimamente invasiva. Uno de estos avances es la culdolaparoscopia híbrida, un concepto quirúrgico que utiliza la minilaparoscopia como un acceso más seguro para la peritoneoscopia por orificios naturales.⁶⁻⁹ Los primeros procedimientos de culdolaparoscopia híbrida tuvieron lugar en 1998 y eran ginecológicos y para apendicetomías; en 1999 se realizaron colecistectomías. Hicimos una primera colecistectomía por culdolaparoscopia pura en 2008 sin una aguja de Veress ni puerto abdominal.

Materiales y métodos

El neumoperitoneo se realizó con una aguja de Veress insertada en el área umbilical. El minilaparoscopio se introdujo en la mayor parte de los casos por un puerto umbilical de 3 mm; también se usaron dos puertos abdominales adicionales de 3 mm.

Participaron en la investigación: Néstor Gómez, Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador; Guillermo Domínguez, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; Fausto Dávila, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, México

El fondo de saco posterior se visualizó con el minilaparoscopio. Un trócar de plástico de 10 mm de diámetro y 46 cm de largo (PortSaver™, ConMed, Utica, NY, EE.UU.) se instaló en una cánula de insuflación de 12 mm de diámetro y 15 cm de largo (Figura 1).

El trócar y la cánula se ubicaron sobre el fórnix posterior. Entonces se retiró el espéculo, y el manipulador uterino, junto con el trócar, se impulsaron en dirección superior y anterior. Es importante que el punto de presión del trócar esté en el centro del fondo de saco y sea claramente identificable mediante el minilaparoscopio. En caso de ser necesario, el intestino puede apartarse con una sonda. Se hizo una pequeña incisión por vía minilaparoscópica en el extremo del punto de presión para ayudar a la penetración del trócar y la cánula. Bajo vigilancia laparoscópica, se acopló una línea de insuflación al puerto vaginal (Figura 2). Los muslos de las pacientes se llevaron entonces a unos 15 grados por encima de la posición horizontal con las rodillas flexionadas. Se realizó la culdolaroscopia con instrumentos abdominales de 3 mm, y un puerto vaginal largo. La función de los puertos variaba según la naturaleza o etapa del procedimiento. El puerto vaginal se usó para la colocación de los instrumentos de más de 3 mm, como abrazadera para anastomosis gástrica endoscópica, aplicador de clips, pinza, y morcelador. El puerto vaginal se usó como un puerto visual y operativo para colocar laparoscopios y gastroscopios.¹⁰

El puerto vaginal fue reintroducido y a través de él se llevaron a cabo la irrigación y la succión. Para la irrigación-succión usamos sondas de 5 mm a 10 mm. Para la extracción, usamos una bolsa endoscópica de 10 mm, pinzas o gastroscopios.³ La incisión en el fórnix posterior se cerró con sutura cromada 2-0 ubicada en la vagina. Los puertos abdominales se usaron para introducir el minilaparoscopio, tijeras, pinzas y disectores.

El puerto vaginal también puede colocarse con un trócar afilado. Sin embargo, esto no es tan seguro como la entrada con un trócar romo como se describió más arriba. Es esencial una técnica meticulosa. Cuando se usa este abordaje, una preocupación importante es la perforación intestinal. El punto de protrusión debe ser claramente identificado en la posición en el centro del saco de Douglas. La inserción necesita ser precisa. Se debe prestar atención para evitar los movimientos laterales dado que el trócar tiene una tendencia a deslizarse lateralmente bajo presión. Aconsejo no intentar usar la entrada con trócar afilado hasta que se obtenga suficiente experiencia en la entrada con trócar romo.²

Resultados

Desde 1998, participé en 130 casos de culdolaroscopia, incluyendo ooforectomías, salpingooforectomías, cistectomías ováricas, miomectomías, apendicectomías, cistectomía hepática y colecistectomías.⁴⁻⁷ Encontramos una complicación: un caso de cistectomía ovárica que presentó fiebre por fármacos que mejoró luego de la interrupción de los antibióticos. Ningún paciente contrajo infecciones. En las visitas de control hasta los dos meses después de la cirugía no se detectaron complicaciones.

Discusión

Las mayores preocupaciones en relación con el uso de la vía vaginal son el riesgo de infección pelviana, el trauma de estructuras adyacentes, la dispareunia y las adherencias del

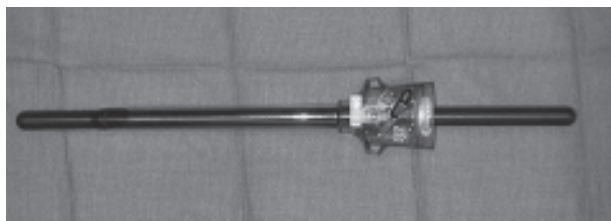


Figura 1. Trócar y cánula del puerto vaginal.

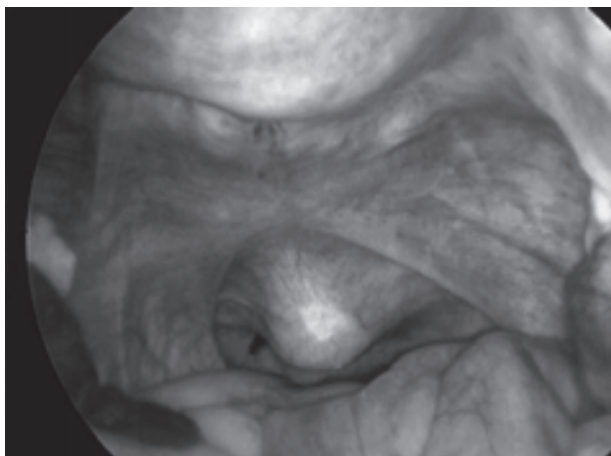


Figura 2. Puerto vaginal en el saco de Douglas.

fondo de saco.⁹⁻¹³ En nuestra experiencia con la culdolaroscopia híbrida no vimos ninguna de estas complicaciones.⁴ Esto concuerda con informes previos que demuestran una incidencia extremadamente baja de complicaciones con la colpotomía y la culdosocopia.¹⁴ Debe señalarse que en la culdolaroscopia el trócar vaginal se inserta bajo vigilancia laparoscópica. Este abordaje virtualmente elimina las complicaciones atribuidas a la culdosocopia,¹⁵ donde los instrumentos se insertan a ciegas. Sin embargo, además de la inserción del trócar bajo visión laparoscópica, es esencial una técnica endoscópica meticulosa. El trócar no debe introducirse ni forzarse en el fondo de saco salvo que el punto de protrusión esté indudablemente bajo la visión laparoscópica. La inserción debe hacerse de manera precisa en la línea media del fórnix posterior.

La introducción de un nuevo enfoque generalmente encuentra resistencia. Esta cirugía es cuestionada por la mayoría. El cirujano interesado deberá revisar la bibliografía, asistir a cursos y aprender en detalle. Si no se encuentran mayores complicaciones con la implementación de MANOS, la percepción mejorará.

La culdolaroscopia es una técnica factible, simple y segura para el laparoscopista experimentado. La MANOS transvaginal evita puertos abdominales adicionales y largos, al tiempo que supera las limitaciones de la minilaparoscopia. Este abordaje nos permitió realizar procedimientos ginecológicos y no ginecológicos utilizando puertos abdominales no mayores de 3 o 5 mm.

Los avances en la tecnología flexible, imanes, herramientas independientes aseguradas y robótica finalmente nos permitirán realizar procedimientos abdominales y pelvianos mayores sin incisión cutánea

mediante una colpotomía.¹⁷ Hasta que esta tecnología esté disponible y económicamente accesible y se adquiera la habilidad adicional, la culdoscopia sigue siendo un

escalón que no debe ser pasado por alto en la implementación segura de la peritoneoscopia operativa por el orificio natural transvaginal.¹⁸⁻²¹

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 14/2/2010 - Aprobación: 18/2/2010

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

Bibliografía

1. Tsin DA. Culdoscopia: a preliminary report. *JLS* 5:69-71, 2001.
2. Tsin DA, Colombero LT, Mahmood D, Padouvas J, Manolas P. Operative culdoscopia: a new approach combining operative culdoscopy and minilaparoscopia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 8:438-441, 2001.
3. Ghezzi F, Raio L, Mueller MD, Gyr T, Buttarelli M, Franchi M. Vaginal extraction of pelvic masses following operative laparoscopia. *Surg Endosc* 16:1691-1696, 2002.
4. Tsin DA, Colombero L, Lambeck, Manolas P. Minilaparoscopia-assisted natural orifice surgery. *JLS* 11:24-29, 2007.
5. Tsin DA, Bumaschny E, Helman M, Colombero L. Culdoscopia oophorectomy with vaginal hysterectomy: an optional minimal-access surgical technique. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 12:269-271, 2002.
6. Wagh M, Thompson C. Surgery insight; natural orifice transluminal endoscopic surgery. An analysis of work to date. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 4(7):386-392, 2007.
7. Zorrón R, Filgueiras M, Maggioni LC, et al. NOTES. Transvaginal cholecystectomy: report of the first case. *Surg Innov* 14(4):279-83, 2007.
8. Tsin DA, Sequeira RJ, Giannikas G. Culdoscopia cholecystectomy during vaginal hysterectomy. *JLS* 7:171-172, 2003.
9. Tsin DA. Development of flexible culdoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 7:440, 2000.
10. Gómez N, Tsin D, Cabezas G, et al. Transvaginal cholecystectomy assisted by minilaparoscopia. Poster presentation at the 2008 AHPBA Meeting March 26-30, Fort Lauderdale, Fla. EE.UU., 2008.
11. Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr F, Garry S. Surgical approach for hysterectomy for benign gynecological disease. *Cochrane Database. Syst Rev* Issue 2, Art No CD003677, 2006.
12. Ott V. Ventroscopia. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznel* 15:1045-1049, 1901.
13. Miller CE. Methods of tissue extraction in advanced laparoscopia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 13:399-405, 2001.
14. Copenhaver EH. A critical assessment of culdoscopy. *Surg Clin North Am* 50:713-718, 1970.
15. Decker A, Cherry T. Culdoscopy, a new method in diagnosis of pelvic disease. *Amer J Surg* 64:40-44, 1944.
16. Neely MR, McWilliams R, Makhoul HA. Laparoscopia: routine pneumoperitoneum via the posterior fornix. *Obstet Gynecol* 45:459-460, 1975.
17. Dominguez G, Durand L, DeRosa J, Danguise E, Aozamena C, Ferraine PA. Retraction and triangulation with neodymium magnetic forceps for single-port laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 23:1660-1666, 2009.
18. Christian J, Barrier BF, Miedema BW, Thaler K. Culdoscopy: A foundation for natural orifice surgery past, present and future. *JACS* 207:417-422, 2008.
19. Tsin DA. Culdoscopy via MANOS as a prelude for NOTES. *Contemporary Surgery* 64:390-391, 2008.
20. Davila F, Tsin DA, Dominguez G, Jesus R, Davila U, Arteché AG. Transvaginal cholecystectomy without abdominal ports. *JLS* 13:213-216, 2009.
21. Castro Perez R, Acosta Gonzalez LR, Dopico Reyes E, Robaina Arias LE. MANOS: colecistectomías transvaginales. Reporte preliminar. *Cir Esp* 85:292-297, 2009.

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 - Asociación entre los Niveles de PAPP-A en el Primer Trimestre y la Identificación Temprana de la Hipertensión Inducida por el Embarazo

Meloni P, D'Angeli I, Izo L y colaboradores

«La Sapienza» University, Roma, Italia

[First Trimester PAPP-A Levels Associated with Early Prediction of Pregnancy Induced Hypertension]

Hypertension in Pregnancy 28(4):361-368, 2009

Los niveles circulantes bajos de PAPP-A en el primer trimestre del embarazo podrían representar un marcador de placentación inadecuada, la cual se asocia con mayor tendencia a la hipertensión gestacional.

Las afecciones relacionadas con la hipertensión arterial son aún las principales causas de morbimortalidad materna y neonatal. Así, la hipertensión sin proteinuria constituye un factor asociado de modo independiente con mayor riesgo perinatal. Tanto la etiología de esta complicación como su fisiopatología y las medidas de prevención son motivo de debate.

La proteína A plasmática asociada con el embarazo (PAPP-A) es una glucoproteína secretada por el sinciotrofoblasto que puede detectarse en la circulación materna hacia los 33 días siguientes a la implantación. En algunas publicaciones se ha señalado que la presencia de niveles maternos bajos de PAPP-A durante el primer trimestre del embarazo se correlaciona con un pronóstico malo. En este contexto, los autores se propusieron evaluar el valor predictor de este parámetro en relación con la aparición de hipertensión gestacional, con el objetivo de identificar un valor umbral para reconocer a las mujeres de mayor riesgo.

Pacientes y métodos

Participaron las embarazadas en las cuales se determinó el nivel de PAPP-A durante el primer trimestre de la gestación, como parte de un plan de detección de aneuploidías entre enero de 2004 y enero de 2007. El programa consistía en la determinación de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana (beta-HCG) y PAPP-A (expresada en múltiplos de la mediana [MoM]) y en la medición de la translucencia de la nuca fetal.

Se registraron además, las variables demográficas, ecográficas y bioquímicas de las participantes. Se incluyeron todos los embarazos con feto eucariótico único, con datos verificados mediante amniocentesis efectuada entre las semanas 16 y 18 en aquellas mujeres con un riesgo potencial $\geq 1/250$. Durante el embarazo se identificaron todos los casos de hipertensión gestacional y se excluyeron las enfermas con proteinuria o eclampsia.

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

Resultados

De las 956 embarazadas incluidas en este modelo de análisis, 94 presentaron hipertensión gestacional (9.8%). La media de edad materna se calculó en 32 años. La mediana de edad gestacional en el momento de la determinación de la PAPP-A fue de 11 semanas. En estas 94 pacientes, la concentración de PAPP-A se estableció entre 0.67 y 1.45 MoM. De acuerdo con los autores, estos niveles fueron significativamente menores a los valores descritos en las embarazadas sin hipertensión ($p < 0.04$). Por medio de un análisis bajo un modelo de curvas de operador y receptor (ROC), agregan que una determinación de PAPP-A por debajo de 0.8 MoM podía considerarse como variable predictiva para la evolución a la hipertensión gestacional ($p < 0.001$). La sensibilidad, la especificidad y los valores predictores positivo y negativo de este valor umbral fueron del 78%, 86%, 67% y 95%, en orden respectivo.

Discusión

Los expertos aseguran que en este ensayo se demostró una correlación significativa entre los valores bajos de la PAPP-A hacia la semana 11 de la gestación y la incidencia de hipertensión gestacional en los embarazos de feto único con cariotipo normal. Con el objetivo estadístico de constituir un grupo homogéneo, se habían excluido de la evaluación las mujeres con proteinuria o eclampsia. Asimismo, los expertos mencionan que la concentración de PAPP-A ≤ 0.8 MoM se asocia con la aparición posterior de hipertensión gestacional. Estos resultados coinciden con la información de publicaciones anteriores, en las cuales se había señalado un vínculo entre un nivel materno bajo de PAPP-A durante el primer trimestre y la presencia de complicaciones del embarazo. En un ensayo publicado en 2000 en el cual participaron 5 297 embarazadas, se observó una correlación estadísticamente significativa entre la determinación de concentraciones bajas de este biomarcador en el primer trimestre y ciertas afecciones como diabetes (previa o gestacional), restricción del crecimiento fetal, aborto e hipertensión gestacional. Asimismo, en otros estudios se vincularon diferentes parámetros maternos y fetales del primer trimestre con la aparición de diversas complicaciones en etapas posteriores de la gestación. En este sentido, los expertos recuerdan que en un artículo previo de su autoría se verificó una asociación entre los valores de la translucencia de la nuca fetal y el riesgo de trabajo de parto prematuro ($p < 0.008$).

En otro orden, se correlacionaron los niveles bajos de PAPP-A con anomalías cromosómicas fetales (trisomías 13, 18 y 21) y con un valor predictor probable para la amenaza de aborto y el embarazo ectópico. Esta glucoproteína actúa como una proteasa con acciones sobre las isoformas 4 y 5 de la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), con modulación de la actividad de estas moléculas. La disminución de los niveles circulantes de PAPP-A se vincula, en



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

consecuencia, con una reducción de las concentraciones de IGF, los cuales forman parte de los procesos autocrinos y paracrinos de la invasión de la decidua por parte del trofoblasto. De este modo, las concentraciones bajas de PAPP-A podrían relacionarse con alteraciones de la implantación y de la formación de la placenta. Se considera que la hipertensión gestacional se desencadena por anomalías en la invasión trofoblástica de las arterias espiraladas maternas. Los niveles circulantes bajos de PAPP-A podrían representar un marcador de placentación inadecuada con mayor tendencia a la hipertensión gestacional.

Conclusiones

Los autores consideran que las complicaciones en la última etapa del embarazo podrían determinarse desde el primer trimestre. Concluyen que la medición de las proteínas específicas del trofoblasto puede constituir una herramienta potencial para la pesquisa temprana de las mujeres con un mayor riesgo de complicaciones durante la gestación.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114913

2 - Estudio Controlado Aleatorizado acerca de la Comparación entre la Historia Clínica y el Estudio por Imágenes para Determinar el Cerclaje en Mujeres con Alto Riesgo de Parto Prematuro (Estudio CIRCLE)

Simcox R, Seed P, Shennan A y colaboradores

King's College London, Londres, Reino Unido

[A Randomized Controlled Trial of Cervical Scanning vs History to Determine Cerclage in Women at High Risk of Preterm Birth (CIRCLE Trial)]

American Journal of Obstetrics and Gynecology
200(6):623-623, Jun 2009

El diagnóstico ecográfico de un cuello uterino corto no parece constituir un parámetro confiable para determinar la indicación de cerclaje en todas las embarazadas con riesgo de parto prematuro.

El parto prematuro (PP), definido como el nacimiento con anterioridad a la semana 37 de gestación, es el factor más vinculado con la morbilidad y mortalidad en los neonatos. La incidencia de los PP se estima en un 5% a 12%, con un creciente incremento de los casos a nivel mundial. Entre las múltiples causas de este proceso se menciona la disfunción primaria del cuello uterino. De modo independiente de la etiología del inicio del parto, la vía final común es el acortamiento y dilatación cervical, por lo cual el cerclaje representa una medida preventiva o terapéutica para el PP. De acuerdo con la bibliografía disponible se recomienda el uso de cerclaje en función de la historia clínica (C-HC) sólo en las pacientes con antecedente de pérdida de múltiples embarazos, si bien numerosas mujeres con PP no presentan este antecedente. Por otra parte, la determinación de la longitud del cuello uterino mediante ecografía se ha empleado como una variable relacionada con el riesgo de PP espontáneo. Por lo tanto, la medición de este parámetro podría identificar a aquellas pacientes en las que se requiere efectuar una intervención. No obstante, no se ha determinado la utilidad de la ecografía para reducir el riesgo de PP en las mujeres en quienes no se prescribe un C-HC.

Los autores realizaron un estudio aleatorizado en mujeres asintomáticas con antecedente de al menos un PP, en el cual se comparó la indicación de cerclaje en función de la ecografía (C-EC) con la implementación del C-HC.

Pacientes y métodos

Participaron embarazadas con menos de 24 semanas de gestación al inicio de la investigación. Se consideró como criterio de inclusión el embarazo de feto único en curso con antecedente de un PP previo entre las semanas 16 y 34 de gestación.

Las mujeres se dividieron en forma aleatoria en 2 grupos. En una de las cohortes se realizó una ecografía transvaginal con la colocación de un cerclaje en aquellas participantes con un acortamiento cervical por debajo de los 20 mm (grupo C-EC). En la cohorte restante, se propuso efectuar un cerclaje en función de los antecedentes obstétricos (grupo C-HC), sin definir criterios mínimos para la indicación del procedimiento. Tanto la técnica como el material utilizado para el cerclaje se establecieron de acuerdo con las preferencias del obstetra en ambos grupos. Del mismo modo, la implementación de otros tratamientos no formó parte del protocolo terapéutico, si bien se incluyeron entre los criterios secundarios de valoración.

Los datos reunidos se analizaron con un modelo por intención de tratar y se consideró como criterio principal de valoración el PP antes de la semana 34. Entre los criterios secundarios se destacaron la frecuencia de inserción de suturas, la incidencia de corioamnionitis y fiebre materna, las internaciones, la necesidad de reposo y el uso de medicamentos (corticoides, progesterona, inhibidores uterinos). Se definieron como criterios neonatales de valoración la necesidad de terapia con oxígeno a los 28 días de vida y la presencia de signos ecográficos de alteraciones cerebrales.

Resultados

Se distribuyeron de modo aleatorio un total de 248 mujeres para efectuar un C-HC (n = 125) o un C-EC (n = 123). No se describieron diferencias en las características demográficas de ambas cohortes, en relación con la edad materna y gestacional, el grupo étnico o racial y el antecedente de tabaquismo, vaginosis bacteriana y alteraciones uterinas, entre otros.

Los autores mencionan que la incidencia de PP fue similar en los 2 grupos (15% en ambas cohortes, con un riesgo relativo [RR] = 0.97). Del mismo modo, no se verificaron diferencias de significación estadística entre ambas cohortes vinculadas con la proporción de embarazos perdidos antes de la semana 24 (RR = 0.34). En coincidencia, la incidencia de ruptura prematura de membranas fue semejante en ambos grupos (RR = 0.80).

En otro orden, señalan que se requirió la inducción médica del parto en 2 integrantes del grupo C-HC (como consecuencia de preeclampsia) y en 4 mujeres del grupo C-EC (correspondientes a sendos casos de preeclampsia, probable corioamnionitis, colestasis del embarazo y muerte fetal). Aun después de la exclusión de estas mujeres del modelo de análisis, la incidencia de PP permaneció en niveles similares en las 2 cohortes (RR = 0.84). Por otra parte, no se describieron diferencias en la media de edad gestacional entre ambos grupos (p = 0.08), así como en la proporción de nacimientos antes de la semana 34 (p = 0.17) o entre las semanas 24 y 34 (p = 0.752).

En coincidencia, la cantidad de mujeres que requirieron internación resultó semejante para ambas modalidades de tratamiento, si bien la duración de la hospitalización fue significativamente más prolongada en las pacientes del grupo C-EC. Además, la incidencia de fiebre materna fue superior

entre las participantes de este último grupo, aunque en niveles no significativos (RR = 1.85). En cambio, la proporción de episodios de corioamnionitis y de los criterios neonatales de valoración resultó similar para ambos grupos. Del mismo modo, no se observaron diferencias en el peso o el sexo de los neonatos entre las 2 cohortes.

Discusión

El estudio CIRCLE fue el primer ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado en el cual se compararon las dos estrategias habituales propuestas en mujeres con alto riesgo de PP. En términos de reducción de la incidencia de PP, la realización de un cerclaje con fundamentos en la vigilancia del tamaño cervical mediante ecografía no se asoció con diferencias en comparación con la aplicación de un C-HC en estas pacientes. Por otra parte, la proporción de mujeres que requirieron una sutura fue más elevada en quienes se practicó un C-EC. Del mismo modo, este grupo de participantes se caracterizó por una internación más prolongada en relación con las integrantes del grupo C-HC.

En función de estos resultados, los autores admiten que la vigilancia ecográfica del tamaño cervical no se asoció con beneficios clínicos cuando se la propuso como sustituto de la indicación de C-HC en las mujeres con antecedentes de PP.

En comparación con estudios previos, las mujeres que participaron de este ensayo conformaban una población más variada de pacientes de riesgo. No se dispone de trabajos prospectivos en los que se evalúe al C-EC en este grupo poblacional. Los autores admiten que, si bien en protocolos anteriores se ha sugerido que el C-EC se asocia con la reducción de la necesidad de suturas, estos ensayos se caracterizaron por un diseño retrospectivo, con la posibilidad de la existencia de diferencias entre ambos grupos de mujeres. Aun así, en dichos trabajos no fue posible verificar una ventaja del C-EC en relación con el C-HC, incluso en pacientes con riesgo más elevado de PP en comparación con las participantes del presente análisis.

En otro orden, en una publicación de 2001 se describió un estudio prospectivo con 67 pacientes, en el cual no se observaron diferencias en la incidencia de PP o en el pronóstico neonatal entre las mujeres que recibieron un cerclaje profiláctico y aquellas controladas mediante vigilancia ecográfica. No obstante, en ese protocolo no se efectuó una comparación entre las estrategias de C-EC y C-HC.

De todos modos, la generalización de los datos del presente estudio puede limitarse en función de las preferencias de los profesionales, debido a las dificultades para efectuar el diagnóstico de insuficiencia cervical y a la poca información disponible acerca de la efectividad del cerclaje. En este análisis, la decisión de llevar a cabo el cerclaje se realizó antes de la distribución aleatoria, por lo cual los autores consideran que el estudio resulta pragmático y representa los sucesos de la práctica clínica, con la posibilidad de extrapolar las conclusiones a toda la población de alto riesgo. Acotan que el estudio fue diseñado para detectar una reducción del 20% al 40% en el RR de PP entre los 2 grupos antes de la semana 34 de gestación, pese a lo cual no se verificaron diferencias entre ambas cohortes en el período establecido (RR = 0.97). Sin embargo, el tamaño de la muestra no excluye los beneficios de la pesquisa mediante ecografía, en especial en relación con los abortos durante el segundo trimestre de la gestación.

En otro orden, los expertos admiten que un número mayor de mujeres del grupo C-EC requirieron una intervención sin beneficios vinculados con la reducción del riesgo de PP. Entre otras, no se advirtieron ventajas relacionadas con la internación para reposo estricto. Sin bien no se obtuvieron datos asociados con los efectos adversos de estas internaciones, los autores recuerdan que el reposo prolongado

puede complicarse con afecciones médicas y con un incremento de los costos en salud.

En contraposición con los resultados de una revisión sobre el uso de cerclajes publicada en 2007, los investigadores describen que, en el presente estudio, se demostró que la vigilancia mediante ecografía de las pacientes con antecedentes de abortos o PP previos se asoció con mayores índices de necesidad de suturas, internaciones y administración de progesterona. De esta manera, aun en enfermas con menor riesgo, no se ha definido que la realización de un cerclaje en función del tamaño cervical se vincule con beneficios.

Conclusiones

Los autores concluyen que la presencia de un cuello uterino corto determinado por ecografía no constituye un parámetro confiable para determinar la indicación de cerclaje en todas las embarazadas con riesgo de PP.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108300

3 - La Hipertensión durante el Embarazo se Asocia con las Calcificaciones Coronarias de Modo Independiente de la Función Renal

Cassidy-Bushrow A, Bielak L, Peyser P y colaboradores

Henry Ford Hospital, Detroit, EE.UU.; University of Michigan, Ann Arbor, EE.UU.

[Hypertension During Pregnancy is Associated with Coronary Artery Calcium Independent of Renal Function]

Journal of Women's Health 18(10):1709-1716, Oct 2009

El antecedente de hipertensión gestacional se asocia con una reducción de la función renal futura y una mayor presencia y extensión de aterosclerosis coronaria subclínica, aun después del ajuste estadístico por los factores convencionales de riesgo vascular.

La hipertensión durante el embarazo, la cual incluye la hipertensión gestacional, la preeclampsia y la eclampsia, es la complicación más frecuente de la gestación, con una prevalencia del 5% al 10% en Estados Unidos. En general, en las pacientes sin hipertensión previa al embarazo se reestablecen los niveles normales de presión arterial después del parto. Sin embargo, se ha señalado que las mujeres afectadas podrían presentar una mayor incidencia de hipertensión y enfermedad coronaria a largo plazo. Del mismo modo, la hipertensión gestacional se ha vinculado con un mayor riesgo de albuminuria y enfermedad renal terminal. Tanto la preeclampsia como la eclampsia se han asociado con una lesión glomerular característica (endoteliosis), la cual no parece revertirse en la totalidad de las pacientes afectadas.

En este contexto, los autores presumen que la hipertensión gestacional podría asociarse con la aparición de lesiones renales y enfermedad coronaria. La calcificación coronaria (CC) se considera un marcador de aterosclerosis subclínica, ya que su magnitud se correlaciona con el riesgo de eventos coronarios. Por otra parte, tanto la albuminuria en los adultos mayores como la tasa de filtrado glomerular (TFG) se correlacionan con la presencia y extensión de la CC.

Sobre la base de estos datos, los investigadores se propusieron la evaluación de las CC en una cohorte de mujeres de raza blanca no hispanas que participaron del estudio ECAC (*Epidemiology of Coronary Artery Calcification*),

en relación con los parámetros de función renal y su vínculo con la hipertensión gestacional.

Pacientes y métodos

En el ensayo ECAC, efectuado entre 1991 y 1998, se incluyeron 533 mujeres mayores de 20 años que habían participado en el *Rochester Family Heart Study* (RFHS), y otras 334 mujeres de la misma edad que vivían en Rochester y no se encontraban embarazadas o en período de lactancia, y que carecían de antecedentes de cirugía cardíaca. Se efectuó un cuestionario sobre salud reproductiva en una cohorte de 574 mujeres (316 correspondían al RFHS y 258 no estaban incluidas en este estudio) durante una etapa de seguimiento comprendida entre diciembre de 2000 y febrero de 2005.

En 563 de estas participantes de raza blanca no hispanas se llevó a cabo una tomografía computarizada con haz de electrones para determinar la presencia y extensión de las CC. Tras la aplicación de criterios de exclusión, el grupo final de estudio quedó conformado por 498 mujeres (289 integrantes del estudio RFHS y 209 que no habían participado de ese ensayo).

Durante el seguimiento se aplicó un cuestionario validado para la evaluación retrospectiva de aquellas pacientes que había tenido un embarazo entre 1960 y 1979. Se obtuvieron datos acerca del antecedente de preeclampsia, eclampsia y toxemia, con tasas estimadas de sensibilidad y especificidad del 80% y 95%. Se definieron como pacientes con hipertensión gestacional a aquellas con uno o más embarazos de al menos 6 meses de duración que mencionaron el antecedente de presión elevada o hipertensión durante la gestación.

Se registraron además datos relacionados con otros antecedentes familiares o personales (tabaquismo, infarto de miocardio, diabetes, accidente cerebrovascular), la presión arterial, la presión del pulso, la altura, el peso, el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cadera, así como parámetros de laboratorio séricos (colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de alta y baja densidad [HDLc y LDLc, respectivamente], glucemia, trigliceridemia) y urinarios (albúmina, creatinina y la relación entre ambas variables [RACU]). La TFG se calculó mediante una ecuación.

Toda la información obtenida se procesó con pruebas estadísticas específicas.

Resultados

El 10.4% de la población de estudio ($n = 52$) mencionó el antecedente de hipertensión gestacional. Cincuenta de estas participantes contaban con datos completos de su embarazo. En este subgrupo, el 48% ($n = 24$) habían presentado preeclampsia, eclampsia o toxemia, mientras que el 42% ($n = 21$) habían padecido hipertensión gestacional durante el primer embarazo. La media de edad de las pacientes con antecedentes de esta afección era significativamente menor que la de las embarazadas que no habían sufrido hipertensión gestacional ($p = 0.026$). Se destaca que las mujeres con antecedentes de la enfermedad presentaron posteriormente valores más elevados de presión arterial sistólica ($p = 0.006$) y presión del pulso ($p = 0.002$), así como una mayor prevalencia de hipertensión ($p = 0.014$), utilización de fármacos antihipertensivos ($p = 0.020$) y diabetes ($p = 0.006$).

Los expertos agregan que si bien las participantes que habían padecido hipertensión gestacional se caracterizaban por niveles más elevados de creatinina ($p = 0.014$ al expresar la concentración en forma logarítmica), no se describieron diferencias entre las pacientes con antecedentes de hipertensión gestacional o sin ellos en términos de la TFG y la RACU ($p = 0.081$ y $p = 0.974$, en orden sucesivo).

Por el contrario, se verificó una diferencia significativa en el

valor de la RACU entre las mujeres con CC detectables y aquellas con ausencia de esta afección coronaria ($p = 0.004$). Se señala que la creatinemia y la TFG fueron similares en las pacientes con CC o sin ellas ($p = 0.694$ y $p = 0.348$).

Mediante un ajuste estadístico sobre la base de los factores de riesgo coronario, los autores aseguran que el antecedente de hipertensión durante el embarazo se asocia con un incremento de 2.4 veces en la probabilidad de detección de CC ($p = 0.016$). Cuando se incorporaron al modelo de análisis otras variables como los logaritmos de la creatinemia y de la RACU, la relación mantuvo su nivel de significación estadística ($p = 0.010$). De todos modos, no se reconocieron interacciones entre la hipertensión gestacional y los parámetros de función renal en relación con la presencia de CC. Se destaca que el vínculo entre el antecedente de hipertensión gestacional y la identificación de las CC fue independiente de la aparición de la afección en un primer embarazo o en gestaciones subsiguientes.

En otro orden, los expertos manifiestan que, después del ajuste estadístico en función de la edad, el antecedente de hipertensión gestacional se correlacionó de modo significativo con la extensión de las CC ($p = 0.002$). Esta asociación mantuvo su nivel de significación aún después del ajuste por otras variables, como el IMC, el cociente entre las circunferencias de cadera y de cintura, y la presión arterial ($p = 0.007$), por un lado, y los parámetros de función renal, por el otro ($p = 0.004$). La adición a este modelo de la presencia de factores de comorbilidad (diabetes, menopausia) y el uso de antihipertensivos no modificaron la significación estadística de los resultados ($p = 0.032$, *odds ratio* [OR] = 1.9). De esta manera, el antecedente de hipertensión gestacional se relacionó con un aumento de 2.4 veces en la probabilidad de presentar una mayor extensión de las CC comparado con las mujeres sin este antecedente. Asimismo, el valor de la RACU se asoció significativamente con la extensión de las CC ($p = 0.009$).

Discusión

De acuerdo con los expertos, en este estudio se reunieron datos acerca de la asociación entre el antecedente de hipertensión gestacional y la presencia y la extensión de las CC, en forma independiente de los parámetros vinculados con la función renal. Si bien en el estudio PROSPECT se había señalado la existencia de una asociación entre este antecedente y las CC, no se habían investigado la relación con la extensión de estas alteraciones coronarias o su eventual vínculo con la función renal. De este modo, señalan que la preeclampsia puede provocar repercusiones sobre el riesgo futuro de enfermedad coronaria. Asimismo, todas las formas de hipertensión gestacional parecen asociarse con la posterior aparición de aterosclerosis coronaria subclínica.

En otro orden, los autores reconocen que en el estudio PROSPECT y en el presente análisis no se identificó una correlación entre la glucemia en ayunas y la hipertensión gestacional. La diabetes es un factor predictor independiente de la presencia y extensión de las CC, y constituye la causa más frecuente de enfermedad renal crónica. Después de la inclusión de la diabetes en el modelo final de análisis, la correlación entre el antecedente de hipertensión gestacional y las CC se mantuvo en niveles de significación estadística, si bien los OR resultaron levemente menores. La hipertensión gestacional se asocia con la diabetes gestacional, la cual es un factor de riesgo para la progresión futura a la diabetes. Dada la falta de información sobre estas alteraciones metabólicas en el estudio ECAC, no fue posible establecer si la atenuación del efecto de esta variable en el modelo de análisis se debe a la coexistencia de hipertensión y diabetes gestacional.

Los autores admiten que el antecedente de hipertensión gestacional puede haber sido recordado de modo inapropiado por esta cohorte de pacientes relativamente mayores. Se describió una relación inversa entre la edad y la presencia de hipertensión gestacional en las participantes del estudio ECAC, que podría deberse a la existencia de sesgos. Sin embargo, el cuestionario empleado para el diagnóstico de la hipertensión gestacional había sido validado en un estudio previo independiente. Del mismo modo, la referencia subjetiva de las pacientes en relación con el antecedente de hipertensión gestacional parece asociarse con una sensibilidad del 59.2% y una especificidad del 99.2% en un ensayo anterior.

En otro orden, se verificó una prevalencia elevada de CC detectables en este estudio. De todas maneras, la falta de observación de estas lesiones en los estudios por imágenes no necesariamente se correlaciona con la ausencia real de aterosclerosis coronaria. Se presume que el estudio subestima la prevalencia de esta afección arterial porque las CC representan con mayor precisión a las placas calcificadas que a la aterosclerosis total.

Conclusiones

De acuerdo con los expertos, el antecedente de hipertensión gestacional se asocia con la reducción futura de la función renal y con una mayor presencia y extensión de aterosclerosis coronaria subclínica, aún después del ajuste estadístico por los factores convencionales de riesgo vascular.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114920

4 - Progestágenos con Propiedades Antiandrogénicas

Raudrant D, Rabe T

Hôtel Dieu, Lyon, Francia; Universitätsklinikum Frauenklinik, Heidelberg, Alemania

[*Progestogens with Antiandrogenic Properties*]

Drugs 63(5):463-492, 2003

Los anticonceptivos orales combinados que incluyen progestágenos antiandrogénicos (clormadinona, dienogest) resultan un tratamiento de elección para las mujeres con hiperandrogenismo que solicitan un método anticonceptivo.

Las mujeres producen andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal en relación con el metabolismo de la progesterona. Tanto la testosterona como la 5 alfa-dihidrotestosterona presentan efectos locales y sistémicos. Estas hormonas se caracterizan por una elevada tasa de unión a las proteínas plasmáticas, especialmente a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), mientras que una escasa proporción se encuentra libre y puede ingresar a las células. Se estima que el 50% de la testosterona presente en la circulación de las mujeres se origina en el metabolismo periférico.

Se ha descrito la presencia de receptores para andrógenos (RA) en numerosos órganos y tejidos, como el músculo estriado, el aparato cardiovascular, el sistema endocrino, el hígado y la piel. Como consecuencia de la gran variedad de efectos relacionados con los andrógenos, el hiperandrogenismo en las mujeres se vincula con dislipidemia, aterosclerosis, infarto de miocardio, morbilidad cardiovascular y trastornos del metabolismo de la glucosa. En el síndrome de ovarios

poliústicos, caracterizado por alteraciones metabólicas y endocrinas, se describe una mayor producción periférica de andrógenos con acné, hirsutismo y trastornos reproductivos.

Entre las alternativas para el tratamiento del hiperandrogenismo se ha propuesto el uso de anticonceptivos orales (ACO) en los que se combinan 2 mg de ciproterona y 50 µg de etinilestradiol (EE). Esta asociación se vinculaba con una disminución de la concentración de testosterona comparable a la obtenida con el régimen secuencial reversible de alta dosis. Se comercializó posteriormente un producto con reducción de la dosis de EE a 35 µg. Se destaca que el perfil clínico de los ACO combinados es una función de la dosis de ambos componentes y del tipo de progestágeno incluido en la formulación. Al reducir la dosis de estrógenos de los ACO para disminuir la probabilidad de efectos adversos graves, las características de los progestágenos se han hecho más acentuadas. Así, la mayor parte de los progestágenos utilizados en los ACO presentan cierto nivel de actividad androgénica, lo que constituye una desventaja en las pacientes con diagnóstico previo de hiperandrogenismo.

En esta revisión, los expertos presentan las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, así como información clínica, en relación con el uso de progestágenos con efecto antiandrogénicos, como la clormadinona y el dienogest.

Farmacología y farmacodinamia

La clormadinona y la ciproterona son derivados de la progesterona que comparten algunos cambios estructurales en comparación con la molécula original. Por otra parte, el dienogest se considera un progestágeno híbrido, en el cual se combinan características de la progesterona y de los derivados de la 19-nor-testosterona.

Tanto la clormadinona como la ciproterona presentan elevada afinidad por los receptores de la progesterona. Si bien el dienogest se asocia con elevada selectividad por estos receptores, su afinidad es menor del 10%. Por consiguiente, la clormadinona y la ciproterona actúan como progestágenos de elevada potencia.

Aunque estos progestágenos antiandrogénicos no presentan afinidad *in vitro* por los receptores estrogénicos, se señala que la clormadinona puede ejercer efectos estrogénicos parciales y antiestrogénicos. El dienogest también parece asociarse con acciones similares en modelos con animales.

Asimismo, los expertos manifiestan que la clormadinona y la ciproterona desencadenan una actividad de retroalimentación negativa sobre la secreción de gonadotropinas, en virtud de su efecto progestacional, con la consecuente inhibición de la ovulación y reducción en la síntesis de andrógenos. El dienogest se asocia con efectos antagonistas leves de las gonadotropinas en experiencias con animales.

En otro orden, se destaca que la utilización de dosis elevadas de progestágenos antiandrogénicos se relaciona con efectos competitivos con los andrógenos para la unión con los RA en los tejidos blanco. En cambio, no se han demostrado efectos sobre otros receptores para hormonas esteroideas.

Farmacocinética

Los progestágenos antiandrogénicos se caracterizan por una absorción rápida y casi completa cuando se los administra por vía oral. La concentración plasmática máxima se verifica en 1 a 4 h. En modelos de administración de dosis múltiples, la clormadinona se asocia con una farmacocinética lineal y dependiente del tiempo, con acumulación plasmática escasa y elevación de la vida media terminal de eliminación. Se obtienen concentraciones circulantes estables en 8 a 15 días. Un patrón



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

similar se describe para la farmacocinética del dienogest, si bien las concentraciones estables se observan en 6 días.

Estas moléculas se unen de manera notoria con la albúmina. Sin embargo, no tienen afinidad por la SHBG o la globulina transportadora de cortisol, por lo cual no desplazan a los andrógenos o el cortisol de sus proteínas de transporte. Asimismo, pese al incremento de la globulina transportadora de tiroxina, no se producen cambios en la actividad de esta hormona. Los investigadores advierten que el EE incrementa la síntesis hepática de SHBG y, por ende, reduce los niveles de andrógenos libres. Este efecto no es inhibido por la acción de la clormadinona o de la ciproterona.

Estos 2 fármacos son muy lipófilos, por lo cual son captados por el tejido adiposo. Además, la clormadinona puede almacenarse en los tejidos reproductivos con un gran volumen de distribución. Por el contrario, el dienogest se vincula con una menor recaptación tisular.

Todos los progestágenos antiandrogénicos se metabolizan por medio de la acción de las enzimas hepáticas, con posterior excreción urinaria y fecal. La distribución de la clormadinona y la ciproterona en el tejido graso provoca un retardo en la eliminación, con vidas medias que se prolongan por 30 a 40 h.

Efectos sobre la función reproductiva femenina

La administración de progestágenos se asocia con efectos progestacionales y antiestrogénicos sobre el endometrio. Estas moléculas desencadenan la transformación del endometrio proliferativo a un estado secretor de un modo dependiente de la dosis. Se ha descrito que la dosis oral para todo el ciclo para obtener una transformación secretoria completa es de 20 mg para la ciproterona y de 20 a 30 mg para la clormadinona, con un equivalente a 2 mg diarios.

Los expertos recuerdan que la administración de progestágenos sin estrógenos asociados desde la primera etapa de la fase folicular se vincula con la supresión de los cambios cíclicos del endometrio, con la generación de un entorno inadecuado para la implantación embrionaria y el desarrollo normal de la placenta. Los efectos antiandrogénicos de la clormadinona se describen con dosis inferiores a las necesarias para verificar efectos progestacionales o para inhibir la ovulación. Las acciones antiandrogénicas, por otra parte, se demuestran por la supresión de la secreción y la tortuosidad de las glándulas endometriales.

Asimismo, las acciones antiestrogénicas de los progestágenos reducen la producción del moco cervical y alteran su composición, lo cual forma parte de su eficacia como ACO tanto en las formulaciones combinadas como en su uso como monoterapia anticonceptiva. Además, la reducción de la motilidad tubular vinculada con la clormadinona se asocia con una mayor eficacia anticonceptiva.

Se destaca que las dosis inhibitorias de la ovulación de este fármaco provocan la reducción moderada de la secreción de gonadotropinas, con menores niveles de crecimiento y maduración folicular. Del mismo modo, la clormadinona puede inhibir el pico ovulatorio de la hormona luteinizante (LH). Por otra parte, el dienogest inhibe la ovulación por su acción periférica relacionada con la disminución de la secreción ovárica preovulatoria de estradiol, la cual evita la retroalimentación positiva fisiológica de la hipófisis, con retraso o supresión de los picos de ambas gonadotropinas. No obstante, los expertos mencionan que este fármaco tiene un efecto antagonotrófico débil cuando se lo utiliza en dosis de 2 mg/día.

Así, el uso combinado de estrógenos y progestágenos en los ACO permite la acción sinérgica de ambos componentes, con inhibición tanto de las hormonas ováricas como de las gonadotropinas durante el ciclo menstrual. Las formulaciones que incluyen progestágenos antiandrogénicos se asocian con una tasa de fracaso terapéutico muy baja. Se ha estimado que

el índice de Pearl ajustado para la asociación de 2 mg de clormadinona y 30 µg de EE es de 0.076, mientras que este valor se ha calculado en 0.09 para la combinación de 2 mg de dienogest y la misma dosis de EE.

Otras acciones

Los progestágenos antiandrogénicos no sólo actúan mediante el bloqueo de los RA, sino que pueden disminuir la actividad de la 5-alfa-reductasa cutánea, con menor producción de 5-alfa-dihidrotestosterona. Dado que el EE incrementa los niveles de SHBG, se observa una reducción acompañante de la concentración de andrógenos libres con descenso de la producción sebácea. En conjunto con la inhibición de la síntesis ovárica y suprarrenal de andrógenos por inhibición de las gonadotropinas, la combinación de EE y progestágenos antiandrogénicos representa un tratamiento de elección para las afecciones androgénicas de la piel y el cabello.

Los expertos citan que el hirsutismo y la alopecia se caracterizan por una etiología multifactorial en la cual intervienen variables genéticas, metabólicas y hormonales, entre otras. Asimismo, el ciclo natural de crecimiento del cabello prolongado puede asociarse con una menor respuesta al tratamiento antiandrogénico, en especial con el uso secuencial de dosis de ciproterona y EE altas. No obstante, la combinación de estrógenos con clormadinona o dienogest constituye una alternativa con la misma eficacia para la terapia de estas afecciones. Por lo tanto, estas asociaciones representan un tratamiento apropiado para las mujeres que presentan efectos androgénicos con el uso de otros ACO.

Perfil de seguridad

De acuerdo con los investigadores, los ACO que contienen ciproterona, clormadinona o dienogest no provocan modificaciones relevantes en los niveles de lípidos y lipoproteínas, aunque se asocian con un incremento en los triglicéridos atribuido a los estrógenos. En conjunto con el incremento de los niveles de lipoproteínas de alta densidad, se considera que estos compuestos hormonales se vinculan con beneficios sobre el perfil lipídico.

En relación con los efectos sobre la coagulación, se verifica que los efectos procoagulantes de las combinaciones de 30 µg de EE con 2 mg de clormadinona o dienogest se equilibran con su acción fibrinolítica. Se estima que el riesgo trombogénico sólo se incrementa en presencia de un estado protrombótico subyacente o ante anomalías previas del endotelio.

En otro orden, el uso de ACO con ciproterona se relaciona con un importante aumento del riesgo de tromboembolismo venoso idiopático en comparación con la administración de formulaciones con levonorgestrel, en forma independiente de la duración de la exposición y de otros factores como el índice de masa corporal y el tabaquismo. No obstante, la indicación de dosis altas de ciproterona en ausencia de estrógenos se vinculó con una incidencia de tromboembolismo inferior que la esperada, incluso en mujeres con factores predisponentes. Por lo tanto, la mayor incidencia de fenómenos trombóticos es atribuida al componente de estrógenos de estos ACO combinados. Se presume que el reemplazo del EE por estradiol natural podría disminuir el riesgo vascular de estas formulaciones, para evitar la estimulación de los factores de la coagulación y los cambios en el perfil lipídico. Además, los ACO combinados que contienen clormadinona o dienogest no provocan modificaciones de los niveles circulantes de prolactina.

Se destaca que la administración de 2 mg diarios de dienogest no provoca alteraciones funcionales hepáticas. Aunque en modelos con animales las dosis altas de estos fármacos se asociaron con una mayor incidencia de tumores hepáticos, la seguridad de la ciproterona fue confirmada en un estudio retrospectivo a largo plazo de vigilancia farmacológica

(n = 2 506). En este ensayo no se comprobaron casos de hepatocarcinoma en la población que recibió dicho tratamiento.

Tolerabilidad

El control del ciclo se considera una variable determinante para la aceptabilidad de un ACO. Las formulaciones combinadas que incluyen progestágenos antiandrogénicos se asocian con elevados índices de control del ciclo, con regularización y reducción del volumen menstrual.

Así, la tolerabilidad de estos fármacos es adecuada. Entre los efectos adversos de mayor prevalencia se mencionan las cefaleas, la mastalgia, las náuseas, los vómitos, el nerviosismo y la depresión. Los expertos admiten que, si bien el incremento ponderal constituye un motivo de frecuente interrupción de la utilización de ACO, las formulaciones con progestágenos antiandrogénicos sólo producen efectos pequeños y no significativos sobre el peso corporal en alrededor del 6% de las mujeres que utilizan estos medicamentos.

Se ha señalado que el uso de ciproterona puede asociarse con una reducción de la libido en hasta el 6% de las pacientes. Dada la menor potencia antiandrogénica del dienogest y la clormadinona, los efectos sobre la libido parecen menores.

Conclusiones

La clormadinona, la ciproterona y el dienogest se consideran progestágenos antiandrogénicos de elevada potencia. Aunque su principal mecanismo de acción es la inhibición de los RA, se ha descrito una menor conversión periférica de testosterona a 5-alfa-dihidrotestosterona por inhibición de la 5-alfa-reductasa.

Los ACO que contienen estos productos suprimen la secreción de gonadotropinas, con inhibición de la producción de andrógenos ováricos y suprarrenales. Estos fármacos se asocian con elevada eficacia anticonceptiva y con mejoría de la seborrea, el acné, el hirsutismo y la alopecia androgénica en una proporción grande de pacientes. En el contexto de su adecuada tolerabilidad, se los considera una terapia de elección para las mujeres con hiperandrogenismo que requieren tratamientos anticonceptivos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php102076

5 - Edad y Prevalencia de Carcinoma Cervical Detectado en la Histerectomía Posterior a la Conización

Wun T, Wei-Cheng Chiu W, Tseng C y colaboradores

Chang Gung Memorial Hospital, Chiayi, Taiwán; Chang-Bing Show Chwan Memorial Hospital, Changhua, Taiwán

[Age and Prevalence of Cervical Carcinoma in Subsequent Hysterectomy Following a Conization Procedure]

Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology
48(3):254-257, Sep 2009

La resección incompleta de la displasia cervical conlleva riesgo de carcinoma cervical oculto. Por ende, se recomienda la histerectomía en las mujeres con márgenes quirúrgicos incompletos en las cuales la fertilidad ya no es un problema a considerar.

Se denomina neoplasia intraepitelial cervical (NIC) a las lesiones precancerosas del cuello uterino. La mayoría de las lesiones de grado 1 o 2 (NIC 1 o 2) no son progresivas; sólo en las mujeres con factores de alto riesgo (infección

persistente por el virus del papiloma humano) la lesión puede progresar a carcinoma cervical *in situ* o carcinoma cervical. El cáncer cervical es el quinto carcinoma más mortal en las mujeres y afecta a 1 en 123 por año, con una tasa de mortalidad anual en todo el mundo de 9 por 100 000. En los casos de NIC 3 o NIC 2 diagnosticados por la prueba de Papanicolaou o la biopsia cervical por colposcopia, generalmente se realiza la conización cervical con curetaje endocervical, tanto para la confirmación histológica como para la posible resección completa de la lesión. Las tendencias actuales en el tratamiento de la NIC son conservadoras. Según los autores, el tratamiento óptimo de la NIC residual luego de la escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) o la conización en frío es controvertido, especialmente si los márgenes quirúrgicos están comprometidos. En estos casos con signos de la enfermedad en los márgenes quirúrgicos después de la conización o el curetaje endocervical se requiere la realización de una histerectomía o repetir la conización. Sin embargo, existe un riesgo de pasar por alto un carcinoma cervical con los tratamientos conservadores que luego se detecta con la histerectomía. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de casos de carcinoma cervical no diagnosticados luego de la LEEP y la existencia de una relación con la edad.

Materiales y métodos

Se revisaron las historias clínicas de 253 mujeres sometidas a LEEP por NIC o carcinoma *in situ* (detectados por histopatología), en 248 de las cuales se realizó posteriormente una histerectomía simple entre enero de 2002 y diciembre de 2007 en el servicio de obstetricia y ginecología del *Chia-Yi Chang Gung Memorial Hospital* en Taiwán. De éstas se extrajeron los datos vinculados con la edad de las participantes y los hallazgos anatomopatológicos. Las indicaciones de conización comprendieron colposcopia anormal, NIC recidivante o NIC grave después de la biopsia cervical y diagnóstico colposcópico presuntivo de enfermedad microinvasiva. Todos los especímenes anatomopatológicos fueron revisados por patólogos con experiencia. Se analizaron la edad y prevalencia de las mujeres con diagnóstico de carcinoma cervical por LEEP, por histerectomía posterior (casos de carcinoma cervical pasados por alto) y NIC grave. Las diferencias en cuanto a la edad entre los grupos se compararon con la prueba t de Student. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron retrospectivamente los casos de 253 pacientes con NIC diagnosticada por prueba de Papanicolaou o biopsia cervical y confirmada por conización cervical. La media y mediana de la edad correspondieron a 53.6 y 52 años, respectivamente. De ellas, un total de 248 fueron sometidas posteriormente a histerectomía, y en 5 la conización fue el tratamiento definitivo. Se diagnosticó NIC grave en el 90.5% de los casos (229/253) en los que se realizó conización. De las 248 mujeres sometidas a histerectomía, en 11 (4.4%) se confirmó carcinoma cervical en la anatomía patológica final. En este grupo, el diagnóstico de carcinoma cervical había sido pasado por alto en la conización. La media y mediana de la edad de estas mujeres fueron de 65.1 y 67 años, respectivamente. En 9 de 253 pacientes (3.9%) sometidas a conización se detectó carcinoma cervical, y la media y mediana de la edad al momento del diagnóstico fueron de 61.7 y 63 años, en orden respectivo. La diferencia en la edad entre los casos pasados por alto y confirmados de carcinoma cervical fue significativa ($p < 0.05$), ya que los primeros se observaron en mujeres de mayor edad. En conjunto, los casos de carcinoma cervical alcanzaron el 7.9% (20 de 253) en el grupo analizado.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que la edad promedio para el diagnóstico de carcinoma cervical en los EE.UU. es 47 años, con picos entre los 35 y 39 años y entre los 60 y 64 años. En este estudio, la prevalencia de cáncer cervical no diagnosticado en la conización, pero detectado en la histerectomía posterior, fue del 4.4%, cifra comparable a la obtenida en un informe previo (3.3%). Sin embargo, en otra investigación se comunicaron cifras mucho más inferiores de carcinoma cervical residual, de 1 en 106 mujeres. Como explicaciones de los casos de cáncer cervical pasados por alto con la conización se describen: la falta de experiencia de los cirujanos en reconocer las lesiones cervicales invasivas y en determinar los márgenes completos de la conización, la posibilidad de displasia cervical multifocal dentro de la zona de transformación y que los focos invasivos sean pasados por alto. Además, indican que el papel de la conización en las mujeres perimenopáusicas y menopáusicas es dudoso, ya que el cérvix es atrófico y la zona de transformación con frecuencia retrocede dentro del canal endocervical, lo cual hace que tanto la visualización como la resección completa de la zona de transformación sean dificultosas. Se ha informado enfermedad residual en hasta el 34% al 38.7% en los especímenes de histerectomía posteriores a la conización, cifra más alta a la encontrada en esta investigación. No obstante, destacan que los resultados obtenidos concuerdan en cuanto a que las mujeres menopáusicas y de mayor edad tienen más probabilidad de tener un carcinoma cervical no diagnosticado por la conización.

En conclusión, la resección incompleta de la displasia cervical conlleva un riesgo de carcinoma cervical oculto. Por ende, se recomienda la histerectomía en las mujeres con márgenes quirúrgicos incompletos en las cuales la fertilidad ya no es un problema a considerar.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114970

6 - Discrepancias entre la Estadificación Clínica y los Hallazgos Patológicos en los Cánceres Cervicales Operables en Estadios IB-II B: Análisis Retrospectivo de 818 Pacientes

Qin Y, Peng Z, Zheng Y y colaboradores

Sichuan University, China; University of South Dakota, Vermillion, EE.UU.

[Discrepancies between Clinical Staging and Pathological Findings of Operable Cervical Carcinoma with Stage IB-II B: A Retrospective Analysis of 818 Patients]

ANZJOG 49(5):542-544, Oct 2009

El cáncer cervical actualmente se estadifica clínicamente. Debido a las limitaciones inherentes al examen pelviano, debería complementarse con la estadificación quirúrgica para decidir la conducta posterior.

En los últimos años, los sistemas de estadificación de los cánceres ginecológicos tienden a basarse en criterios patológicos más que clínicos, con la excepción del cáncer cervical, que sigue el sistema de estadificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). La estadificación neoplásica es fundamental para definir el tratamiento de las enfermedades neoplásicas. Actualmente, el examen pelviano desempeña un papel central en el caso del cáncer cervical. Sin embargo, su exactitud depende en gran medida de la experiencia de quien realiza el examen y de

factores dependientes de la paciente, como la obesidad, ansiedad, síntomas y otros, por lo cual a veces puede no reflejar la extensión real de la enfermedad. Los autores de este estudio se propusieron analizar las posibles discrepancias entre la estadificación clínica y los hallazgos patológicos del cáncer cervical operable, así como la precisión del examen pelviano preoperatorio.

Métodos

El estudio fue retrospectivo y se llevó a cabo entre enero de 1999 y junio de 2007. Se incluyeron 818 pacientes con cáncer cervical en estadio IB-II B. Habitualmente el cáncer cervical en estadio IIB es tratado con radioterapia; sin embargo, en algunos países europeos y asiáticos, especialmente Japón, es común que se indique la histerectomía radical con linfadenectomía pelviana. El promedio de edad de las participantes fue de 41 años (entre 21 y 81) y a todas se les realizó tratamiento quirúrgico primario. Se excluyeron aquellas que hubiesen recibido quimioterapia adyuvante antes de la cirugía.

Todos los procedimientos fueron realizados por cirujanos oncólogos con experiencia. Las modalidades fueron histerectomía radical y linfadenectomía pelviana bilateral. En los casos en que la biopsia por congelación intraquirúrgica de los ganglios linfáticos de la cadena ilíaca común fuese positiva, se realizaba también la linfadenectomía paraaórtica.

Dos ginecólogos oncólogos certificados realizaron los exámenes pelvianos (vaginales y rectovaginales) sin anestesia. Todas las pacientes fueron estadificadas de acuerdo con los criterios de la FIGO (1994). No se consideraron los resultados radiológicos (rayos X, resonancia magnética nuclear y tomografía computarizada).

Luego de la cirugía se hicieron descripciones macroscópicas y microscópicas detalladas a cargo de patólogos ginecológicos, para determinar la extensión de la enfermedad en las piezas removidas y en los ganglios.

Se utilizó el sistema de estadificación pTNM (*pathological TNM classification*) recomendado por la *International Union Against Cancer/Union Internationale Contre le Cancer*. De acuerdo con los hallazgos, todas las pacientes fueron asignadas a una categoría pT, que representa la extensión del tumor primario y que tiene los mismos criterios diagnósticos que la estadificación de la FIGO.

Los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo, valor predictor negativo y precisión se expresaron como proporciones. Se usó el coeficiente *r* para determinar la correlación entre el examen pelviano y los hallazgos patológicos. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En el período mencionado anteriormente se trataron quirúrgicamente 818 pacientes con cáncer cervical en estadio IB-II B; de ellas, 364 presentaban un estadio IB (44.5%), 235, un estadio IIA (28.7%) y 219, un estadio II-B (26.8%). El promedio de edad de las participantes fue 41 años.

La concordancia total fue del 53.1% (434 de 818) y el valor de kappa fue del 0.409 ($p < 0.001$). La sobreestimación de la estadificación de la FIGO fue del 37.3% (305 de 818) y la subestimación, del 9.7% (79 de 818). La precisión diagnóstica para el estadio clínico fue del 85.4% en el estadio IB1, del 77.4% en el IB2, del 35.3% en el IIA y del 20.5% en el IIB. La precisión fue especialmente baja en los estadios IIA y IIB.

La sensibilidad, la especificidad, el valor predictor positivo, el valor predictor negativo y la precisión del examen pelviano para evaluar la invasión vaginal fueron del 55.9%, 74.1%, 37.4%, 85.9% y 70.2%, respectivamente. En el caso de la invasión de parametrios, los valores fueron 53.6%, 76.3%,

20.5%, 93.5% y 74%, en el mismo orden. Hubo una correlación débil pero significativa entre el examen pelviano y la extensión real de la enfermedad a nivel vaginal ($r = 0.255$, $p < 0.01$) y de parametrios ($r = 0.174$, $p < 0.01$).

Discusión

El cáncer cervical es el único cáncer ginecológico cuya estadificación es clínica. Esta estadificación es determinante para la elección del tratamiento. Su precisión es cuestionable ya que se basa en el examen pelviano, el cual posee algunas posibles limitaciones.

Es inevitable encontrar discrepancias entre la estadificación clínica y los hallazgos patológicos. Un estudio con 125 pacientes señaló una concordancia entre el estadio clínico y el patológico en el 78% de los casos en estadio I, en el 55% de los estadios II y en el 25% de los estadios III (en todos los casos de acuerdo con la FIGO). En otro trabajo con 255 pacientes las cifras fueron del 79.1% en el estadio IB, 55.6% en el IIA y 42.4% en el IIB. Un estudio más amplio, con 1 092 pacientes con cáncer cervical en estadios IB-III de la FIGO halló una sobreestimación en el 23% de los casos, una subestimación en el 16% y una correlación adecuada en el 61%. En el estudio aquí presentado, los autores encontraron que la concordancia entre el estadio clínico y el patológico en 818 pacientes con estadios IB-IIB de la FIGO y la pT fue del 53.1%, con una sobreestimación del 37.3% y una subestimación del 9.7%. También señalaron una correlación débil entre el estadio clínico y los hallazgos patológicos ($\kappa = 0.409$). Resultó más probable que el examen clínico sobreestimara la gravedad de la enfermedad antes que subestimarla, y los errores de estadificación aumentaron en los estadios clínicos más avanzados.

Si bien el examen clínico es el pilar fundamental de la estadificación del cáncer cervical, es una evaluación altamente subjetiva. Según un trabajo previo, la precisión de este examen al evaluar pacientes para tratamiento quirúrgico fue de alrededor del 50% en relación con el diámetro tumoral, del 80% en relación con el crecimiento endofítico y del 90% según la invasión vaginal. La precisión para este último parámetro fue del 91% en el examen de consultorio y del 92% en el examen bajo anestesia.

En el estudio aquí presentado, la precisión del examen pelviano sin anestesia fue del 70.2% y 74% para el compromiso vaginal y de parametrios, respectivamente. La precisión baja asociada con la detección de la invasión de la vagina y parametrios se debió principalmente a las dificultades para discriminar las lesiones neoplásicas de las inflamatorias.

Conclusiones

Los autores concluyen que existen discrepancias significativas entre la estadificación clínica del cáncer cervical y los resultados patológicos. Las limitaciones de la primera se refieren especialmente a la falta de precisión del examen pelviano. De hecho, procedimientos como la resonancia magnética nuclear, la tomografía computarizada y la tomografía computarizada por emisión de positrones, importantes en la estadificación del cáncer cervical, no son consideradas en el sistema de estadificación. Es por ello que en los casos de cáncer cervical operable, un sistema de estadificación patológica que complementa al clínico puede resultar fundamental en la elección del tratamiento posquirúrgico y en la evaluación pronóstica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114964

7 - Características Asociadas con el Rastreo Mamográfico en las Mujeres Hispánicas y Blancas no Hispánicas

Borrayo E, Hines L, Giuliano A y colaboradores

University of Colorado, Denver, EE.UU.; University of Colorado Springs, Colorado Springs, EE.UU.; University of South Florida, Tampa, EE.UU.

[Characteristics Associated with Mammography Screening among Both Hispanic and Non-Hispanic White Women]

Journal of Women's Health 18(10):1585-1594, Oct 2009

Ciertas características específicamente relacionadas con el origen étnico -y no la etnia per se- podrían explicar las disparidades en la adhesión a las pautas vigentes para la realización seriada de mamografías.

La American Cancer Society (ACS) recomienda la realización de mamografías una vez por año, después de los 40 años. Sin embargo, la eficacia de este abordaje depende del grado de cumplimiento. Por ahora se conocen poco las características de las pacientes que cumplen con dicha pauta (pacientes cumplidoras [PC]) y de las que no lo hacen (pacientes no cumplidoras [PNC]); sin embargo, esta información sería de mucha ayuda para aumentar los beneficios asociados con el rastreo regular. Los estudios de población sugirieron que las mujeres hispanas tienden a realizar menos mamografías que las pacientes blancas no hispanas (BNH). En consecuencia, en las primeras, habitualmente se diagnostican cánceres en estadios más avanzados. El estado socioeconómico adverso y diversos obstáculos para acceder a los sistemas de salud podrían explicar, en parte, estas diferencias. No obstante, añaden los expertos, la evolución del cáncer de mama distinta entre ambos grupos de mujeres persiste aun después de considerar estas variables, un fenómeno que sugiere la participación de otros factores. La mayoría de las investigaciones, sin embargo, sólo consideraron algunas de las variables (la edad y el antecedente familiar) asociadas con el aumento del riesgo de cáncer de mama. Otras características de la enferma, diversos aspectos relacionados con el estilo de vida y el ámbito social también serían importantes en este sentido. La mejor comprensión de todos estos factores, sin duda, ayudará a implementar las medidas necesarias para incrementar la adhesión de las enfermas a las mamografías de control. El objetivo de la presente investigación fue evaluar el mayor o menor cumplimiento de las recomendaciones actuales en asociación con los factores de riesgo inherentes a cada enferma (factores de necesidad, aquellos que elevan el riesgo de padecer cáncer de mama: edad, número de hijos, edad de la menarca, menopausia tardía, antecedente familiar, primer hijo a una edad avanzada, obesidad posmenopáusica y terapia de reemplazo hormonal, entre otros) con los factores de comportamiento (factores predisponentes: tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física y consumo de antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) y con las características sociodemográficas (factores que facilitan el rastreo, por ejemplo el estado civil).

Materiales y métodos

El Behavioral Model for Vulnerable Populations, señalan los expertos, es un modelo teórico que permite organizar las características de los enfermos que influyen en la utilización de los recursos de salud por parte de los grupos más



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

vulnerables: mujeres y minorías étnicas. En este modelo, los factores de necesidad, de predisposición y de facilitación podrían afectar el acceso a los sistemas de salud. En el caso del cáncer de mama, la edad avanzada, el estado posmenopáusico y el antecedente personal o familiar son factores de necesidad que motivan la realización de mamografías seriadas ya que todos ellos representan elementos de riesgo de cáncer de mama. En relación con los factores predisponentes, existen numerosos indicios que sugieren que la nuliparidad, la edad avanzada en el momento del nacimiento del primer hijo, la utilización de terapia de reemplazo hormonal y la obesidad posmenopáusica colocan a las mujeres en una situación de mayor riesgo. El tabaquismo y el consumo de alcohol son otros factores predisponentes. Por último, ciertas características sociales también contribuirían en las diferencias en la utilización de los recursos de salud –estado civil, nivel socioeconómico y asimilación cultural. Mediante este modelo se podrían identificar los obstáculos que impiden una respuesta adecuada a las pautas vigentes en relación con la necesidad de efectuar mamografías seriadas.

La investigación abarcó 790 mujeres hispanas y 1 441 mujeres BNH de 40 a 79 años que participaron como controles en el *4-Corners' Breast Cancer Study*, un trabajo de población que se llevó a cabo en 4 estados de Norteamérica entre 2000 y 2005.

La información fue obtenida por personal entrenado; las participantes aportaron datos sobre los factores mencionados con anterioridad. Las PC fueron aquellas que efectuaron su primera mamografía antes de los 51 años y que repitieron el estudio cada 2 años o menos; las mujeres que no cumplieron estas pautas se consideraron PNC. Las características de ambos grupos se compararon con la prueba de chi cuadrado; los modelos de variables múltiples permitieron calcular los *odds ratio* (OR) ajustados, específicos por grupo étnico para las variables evolutivas y las características de necesidad, los factores predisponentes y los que facilitan el cumplimiento.

Resultados

La realización de mamografías difirió significativamente según el grupo étnico ($p = 0.001$). El 42.3% de las mujeres hispanas y el 44.6% de las mujeres BNH cumplieron con las recomendaciones de la ACS. El 12% de las mujeres hispanas comparadas con el 7% de las BNH refirieron no haber realizado nunca una mamografía.

En las mujeres BNH, el cumplimiento y la falta de adhesión estuvieron fuertemente relacionados con 4 factores de necesidad y predisponentes –edad (50 a 59 años), antecedente familiar de cáncer de mama, número de hijos nacidos vivos y utilización de terapia de reemplazo hormonal–; con 1 factor de estilo de vida (consumo de alcohol), con un factor médico (utilización de aspirina) y con dos características sociales –estado civil y educación. Con excepción del antecedente familiar, del consumo de aspirina y del estado civil, las PC y las PNC hispanas difirieron significativamente en las mismas características. Por su parte, las PC hispanas con mayor frecuencia fueron premenopáusicas o perimenopáusicas, utilizaban aspirina y realizaban examen manual de la mama.

Si bien la mayoría de los factores mencionados se asociaron con el cumplimiento, tanto en las mujeres hispanas como en las BNH, muchas asociaciones perdieron valor significativo en los modelos ajustados finales. Más aún, no todas las características vinculadas con el cumplimiento fueron iguales en las mujeres hispanas y en las BNH.

En el modelo final de variables múltiples, las participantes hispanas y BNH de 60 años o más cumplieron menos con las pautas que las participantes de 50 a 59 años. En ambos grupos étnicos, las mujeres con antecedente familiar de cáncer de mama fueron más cumplidoras. El número de hijos nacidos vivos fue otro factor que afectó en forma diferente el

cumplimiento entre los dos grupos étnicos. Las mujeres BNH con 3 o más hijos cumplieron menos las recomendaciones respecto de las pacientes con 1 o 2 hijos. Por el contrario, las mujeres hispanas sin hijos tendieron a ser más cumplidoras respecto de aquellas con uno o dos hijos.

El IMC sólo se asoció con la realización de mamografías entre las mujeres BNH, especialmente en aquellas con obesidad (IMC igual o superior a 30), quienes tendieron a cumplir mejor las pautas. La utilización de terapia de reemplazo hormonal fue un factor de influencia en la adhesión a las recomendaciones en los dos grupos étnicos.

Los factores de estilo de vida que predisponen al cáncer de mama se asociaron significativamente con la realización de mamografías solamente entre las mujeres BNH. Comparadas con las mujeres que no ingerían alcohol, las participantes que consumían entre 5 y 10 g de alcohol por día o más de 10 g diarios tendieron a cumplir mejor las pautas; en cambio, las mujeres BNH fumadoras cumplieron menos las recomendaciones. No se observaron asociaciones con la actividad física entre las mujeres hispanas; en cambio las mujeres BNH que realizaban actividad física intensa, con mayor frecuencia efectuaron mamografías.

A diferencia de las mujeres BNH, diversos factores médicos y de comportamiento preventivo se asociaron con la adhesión a la mamografía únicamente entre las mujeres hispanas. Así, en este último grupo, aquellas que consumían aspirina o AINE tendieron a ser mejor cumplidoras; el examen manual de la mama se relacionó sustancialmente con el cumplimiento entre las participantes hispanas no así en las mujeres BNH.

Las mujeres BNH no casadas cumplieron con menor frecuencia las pautas respecto de las pacientes que vivían en pareja; esta asociación no se observó entre las participantes hispanas. En el modelo de interacción entre los diversos factores evaluados y el origen étnico, el estado civil, la utilización de AINE y el estado menopáusico interactuaron sustancialmente con la etnia: las relaciones entre dichas características y el cumplimiento fueron considerablemente diferentes entre las mujeres hispanas y las BNH.

Discusión

Los hallazgos de la presente investigación, en coincidencia con los de otros estudios, indican que las mujeres hispanas tienden a cumplir menos las pautas que establecen la necesidad de realizar mamografías seriadas. Aunque la diferencia fue relativamente leve (< 3%), se comprobaron diferencias étnicas en relación con ciertas características y el grado de cumplimiento. Después de considerar estos factores, la relación entre la etnia y la adhesión a las recomendaciones dejó de ser importante, una situación que sugiere que dichas características son en gran parte las responsables de las diferencias observadas. Por lo tanto, en términos preventivos, estos factores –y no la etnia *per se*– son los que merecen mayor atención porque son los que contribuyen en el grado de adhesión. De hecho, el objetivo principal del estudio fue determinar cuáles son los elementos que determinan las disparidades en el cumplimiento en mujeres de diferente origen étnico.

En conjunto, se constató que las mujeres hispanas y las BNH de más de 60 años fueron menos cumplidoras; en cambio, las participantes de ambos grupos con antecedentes familiares tendieron a responder mejor a las recomendaciones; lo mismo ocurrió entre las mujeres que utilizaban terapia de reemplazo hormonal. En cambio, sólo las mujeres hispanas que no habían tenido ninguna gestación cumplieron mejor con las pautas. En relación con otros múltiples factores, también se registraron diferencias importantes.

A pesar de las limitaciones inherentes al diseño del estudio, los resultados son importantes ya que identifican los aspectos

en los que se debe prestar más atención, independientemente del origen étnico. Las PNC deberían ser alentadas en forma específica a realizar el rastreo rutinario para reducir el riesgo de cáncer de mama en estadio avanzado. Los hallazgos indican que ciertos factores deberían ser particularmente tenidos en cuenta en las mujeres de cada grupo étnico; las intervenciones correspondientes podrían contribuir a eliminar las discrepancias entre los grupos étnicos en relación con la detección tardía del cáncer de mama y, en consecuencia, con la mayor mortalidad asociada, concluyen los expertos.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114952

8 - El Estradiol Circulante Define el Fenotipo Tumoral del Cáncer de Mama en las Pacientes Menopáusicas

Schneider J, Martín-Gutiérrez S, Tresguerres J, García-Velasco J

Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España; Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

[Circulating Estradiol Defines the Tumor Phenotype in Menopausal Breast Cancer Patients]

Maturitas 64(1):43-45, Sep 2009

La mayor concentración de estradiol en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama se asocia con hallazgos moleculares que reflejan un fenotipo tumoral menos agresivo.

La influencia hormonal es decisiva en el cáncer de mama; sin embargo, difiere sustancialmente entre las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. De hecho, señalan los autores, antes de la menopausia los niveles hormonales varían en relación con el ciclo menstrual, mientras que la concentración hormonal tiende a ser bastante constante en las mujeres posmenopáusicas.

Diversos estudios evaluaron la correlación entre los niveles de las hormonas esteroideas y la incidencia de cáncer de mama; en cambio, sólo unas pocas investigaciones analizaron la relación entre el ambiente hormonal y las características clínicas e histológicas de la neoplasia. Por ejemplo, en un estudio la mayor concentración de FSH y de LH se asoció con un pronóstico sustancialmente más desfavorable en las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama. No obstante, añaden los expertos, uno de los principales inconvenientes en las investigaciones de este tipo es establecer con precisión la fase menstrual, especialmente si sólo se tiene en cuenta el antecedente menstrual. Este problema se soluciona cuando se efectúan determinaciones hormonales o biopsias de endometrio en forma seriada. Otro aspecto a considerar es el momento en el que se toma la muestra de sangre para el análisis hormonal en relación con la fecha de la cirugía. En las mujeres posmenopáusicas, por el contrario, estas dificultades no existen. Es por ello que la presente investigación sólo abarcó pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama. El objetivo fue establecer la correlación entre los niveles hormonales en el momento de la cirugía y las características clínicas y biológicas del tumor.

Pacientes y métodos

La muestra de análisis estuvo integrada por 161 mujeres asistidas en el *Centro de Patología de la Mama* de Madrid, España, entre 2000 y 2007. El estado menopáusico se confirmó por la edad, la amenorrea de por lo menos 12 meses

y la concentración elevada de gonadotrofinas. Dichos criterios se debieron cumplir estrictamente de manera tal de no evaluar mujeres perimenopáusicas. Así, la edad promedio de las enfermas fue 60.1 años y la concentración promedio de FSH y de LH fue 69.32 y 27.81 mU/ml, respectivamente. Un total de 137 pacientes presentaban carcinoma ductal infiltrante, 19 tenían un tumor lobulillar infiltrante, 3 presentaban carcinoma tubular, 1 paciente tenía un cáncer medular y otra, un tumor anaplásico. Ciento doce tumores eran estadio T1, 39 eran T2, 2 eran T3 y los casos restantes eran difusos, imposibles de clasificar.

Ninguna paciente había sido tratada con anterioridad por el cáncer de mama ni recibía tratamiento hormonal. La muestra de sangre se obtuvo en el transcurso de las 72 horas de la primera cirugía. Los estudios hormonales se realizaron en un laboratorio centralizado.

La valoración patológica incluyó la determinación del tamaño del tumor, la invasión ganglionar, el grado histológico y nuclear, la puntuación histológica y la determinación de los receptores para los estrógenos y la progesterona mediante inmunohistoquímica. Con este procedimiento también se valoró la expresión del c-erb-B2, p53 y Ki67. Los tumores se consideraron positivos cuando se encontró más de un 10% de células positivas.

La citometría de flujo permitió determinar la ploidía del ADN; los tumores se consideraron diploides cuando el índice de ADN fue de 1.0, o aneuploides con otros valores. Se utilizó inmunocitometría de flujo para conocer la expresión del gen del VEGF asociado con la angiogénesis, del gen *Bax* vinculado con la apoptosis y del gen *Nup88*.

La correlación entre las variables continuas se estableció con la prueba de Spearman, mientras que la asociación entre los niveles del receptor hormonal y las variables dicotómicas se valoró con la prueba de Fisher.

Resultados

Se constató una correlación inversa entre la concentración de estradiol y la expresión del gen *Bax* asociado con la apoptosis ($r = -0.26$; $p = 0.009$) y la expresión del c-erb-B2 ($p = 0.04$). Los tumores grandes y agresivos tendieron a presentar en el centro un predominio de células apoptóticas, mientras que se observó un índice elevado de proliferación en las regiones periféricas. Por este motivo, en un paso siguiente, los autores analizaron la correlación entre la expresión del gen *Bax* y los niveles hormonales en el subgrupo de tumores pequeños T1, en los cuales la distribución de las células según su biología es mucho más homogénea. En este modelo se comprobó una correlación inversa aún más fuerte entre los niveles de estradiol y la expresión del gen *Bax* ($r = -0.33$; $p = 0.007$). Por último, se registró una correlación significativa entre los niveles de estrógenos y de progesterona ($p < 0.0001$), una asociación inversa entre el estradiol y la FSH ($p = 0.04$) y una relación directa entre la LH y la prolactina ($p = 0.001$).

Discusión

Los hallazgos de la presente investigación confirman la correlación inversa y significativa entre los niveles de estradiol y la expresión del principal oncogen asociado con el cáncer de mama, el c-erb-B2. En un estudio previo, señalan los expertos, se encontró una relación inversa entre la concentración de las hormonas sexuales y el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas. Más aún, los niveles de estrógenos tendieron a asociarse con tumores c-erb-B2 negativos.

En el estudio actual, además, los niveles de estradiol se correlacionaron inversamente y en forma significativa con la expresión del gen *Bax* vinculado con la apoptosis. Los estudios *in vitro* revelaron que los estrógenos inhiben la apoptosis inducida por la radiación UV en las células MCF-7 de cáncer de

mama, mediante la unión a los receptores de estrógenos mitocondriales. El resultado final es la supresión de la translocación del *Bax* a las mitocondrias. Los hallazgos del presente trabajo sugieren, por su parte, que el estradiol podría reducir la expresión del *Bax* ya que los niveles de ambos se correlacionaron en forma inversa. Se sabe que la expresión de la proteína *Bax* se asocia con características clínicas y biológicas sugestivas de un pronóstico más desfavorable. La información en conjunto indica que las concentraciones más altas de estradiol en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama se vinculan con un fenotipo menos agresivo.

El papel del *Nup88* en el cáncer de mama todavía no se estableció con precisión por lo que no se pueden hacer estimaciones acerca de la falta de correlación entre este marcador y el comportamiento tumoral.

Los resultados sólo se contradicen parcialmente con los obtenidos en investigaciones anteriores, señalan los expertos. De hecho, la incidencia del tumor (la cantidad de nuevos casos en una determinada población) y la biología de la lesión son aspectos diferentes. En el caso del cáncer de mama es posible que los niveles elevados de hormonas esteroides promuevan el pasaje de las lesiones latentes precursoras a cáncer y que estimulen su crecimiento. Sin embargo, es bien sabido que los cánceres de mama que aparecen en las mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento hormonal tienen un pronóstico más favorable respecto del resto, debido –entre otras cosas– a que los cánceres de mama inducidos por los estrógenos son, por definición, sensibles a las hormonas y tienen *per se* un mejor pronóstico.

Un hallazgo no referido en estudios previos fue la correlación muy significativa entre los niveles circulantes de LH y de prolactina. En una muestra de 50 mujeres sanas posmenopáusicas, los niveles de LH no se correlacionaron con los de prolactina; no obstante, todavía es prematuro establecer conclusiones definitivas al respecto, señalan los expertos. En conclusión, los datos obtenidos sugieren que la concentración de estradiol en las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama se asocia con hallazgos moleculares que habitualmente reflejan un fenotipo tumoral menos agresivo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114959

9 - Uso Posoperatorio de Anticonceptivos Orales para la Prevención de la Recurrencia Anatómica o Sintomática luego de la Cirugía Conservadora para Endometriosis

Seracchioli R, Mabrouk M, Venturoli S y colaboradores

University of Bologna, Bolonia, Italia

[Post-Operative Use of Oral Contraceptive Pills for Prevention of Anatomical Relapse or Symptom-Recurrence after Conservative Surgery for Endometriosis]

Human Reproduction 24(11):2729-2735, Nov 2009

El uso posoperatorio prolongado de anticonceptivos orales luego de la cirugía conservadora para endometriosis reduciría su recurrencia anatómica y sintomática en forma efectiva.

Las mujeres con endometriosis ven afectada seriamente su calidad de vida por las manifestaciones de esta condición, que comprenden dolores menstruales (dismenorrea), dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia) y dolor pélvico crónico. En caso de comprometer el recto o la vejiga, pueden agregarse

disquezia o disuria, respectivamente. La endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica que afecta a mujeres en edad fértil y provoca, además del dolor, infertilidad. Alrededor del 55% de las pacientes presentan endometriomas ováricos.

El tratamiento de elección es quirúrgico, con alivio sintomático en un 67% a 80%, pero con tasas de recurrencia del 12% al 30% a los 2 a 5 años, y del 40% al 50% después. Esto ha generado investigaciones relacionadas con tratamientos hormonales posquirúrgicos para reducir esta recurrencia. Los anticonceptivos hormonales orales (ACO) serían la mejor elección por su seguridad, buena tolerabilidad, costo accesible y la posibilidad de un uso prolongado.

Los autores de este artículo evaluaron los efectos del uso posoperatorio de ACO, tanto en administración continua como cíclica, en la recurrencia de la endometriosis.

Materiales y métodos

Los autores realizaron una búsqueda sistemática en MedLine sobre la base de los siguientes términos: endometriosis, dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, endometrioma, ACO, tratamiento posquirúrgico, recurrencia. Se incluyeron los estudios aleatorizados y controlados, clínicos, de cohorte y retrospectivos, que evaluaron el uso continuo o cíclico de ACO luego de la cirugía conservadora para endometriosis, y el resultado analizado fue la prevención o reducción de la recurrencia. La calidad de los trabajos aleatorizados y controlados se valoró con la escala de Jadad, que toma en cuenta la aleatorización, el doble enmascaramiento y la descripción de retiros o abandonos.

Resultados

Descripción de los estudios

Se incluyeron finalmente 7 estudios que evaluaron los efectos del uso posoperatorio de ACO en la recurrencia de la endometriosis.

En 3 trabajos se evaluó la recurrencia anatómica, en 3, la recurrencia del dolor, y en 1, ambos. De los 7, en 4 se analizaron los efectos del uso de ACO durante largo plazo.

Seis trabajos fueron prospectivos (4 aleatorizados y controlados, 1 autocontrolado y 1 de cohorte) y uno retrospectivo.

Entre los aleatorizados y controlados, 3 compararon la evolución con ACO en el posoperatorio o sin tratamiento adyuvante, y 1 analizó la recurrencia del dolor con tratamientos hormonales (ACO y análogos de GnRH), dietarios o placebo. La calidad de los trabajos aleatorizados y controlados según la escala de Jadad fue de 3/5 para los 4, ya que en ninguno se realizó un doble enmascaramiento adecuado.

Un estudio evaluó la efectividad del tratamiento continuo con ACO para aliviar el dolor en pacientes en las que la profilaxis posoperatoria con ACO no logró evitar la recurrencia de dismenorrea. Otro trabajo de los mismos autores comparó el riesgo de recurrencia del endometrioma entre pacientes que recibieron ACO durante todo un periodo de seguimiento de 28 meses, y entre las que no lo recibieron desde el inicio.

En el estudio retrospectivo se evaluó el efecto independiente de 14 variables en la recurrencia del endometrioma ovárico luego de la cirugía conservadora; una de ellas fue la terapia posoperatoria, ya fuera con agonistas GnRH, danazol o ACO.

En todas las participantes se hicieron cirugías conservadoras, con laparoscopia o laparotomía.

En todos los estudios se administró un esquema anticonceptivo monofásico oral, como sigue: 1) en 2 trabajos se indicaron esquemas cíclicos, con 0.03 mg de etinilestradiol (EE) con 0.075 mg de gestodeno, y 0.02 mg de EE con 0.15 mg de desogestrel; 2) en otros 2 se usaron esquemas continuos, con 0.02 mg de EE con 0.15 mg de desogestrel en

uno, y 0.03 mg de EE con 0.075 mg de gestodeno en el otro; 3) esquemas de administración continua y cíclica se evaluaron en otros 2 estudios, con 0.02 mg de EE con 0.75 mg de gestodeno. Un trabajo no especificó ni el régimen ni la composición del tratamiento hormonal.

En 2 estudios se implementaron tratamientos de 6 meses de duración, con períodos de seguimiento de 22 meses (entre 12 y 48) y de 12 meses. En uno el promedio de duración de tratamiento fue 9.5 meses y el seguimiento de al menos 24 meses. Cuatro trabajos evaluaron los efectos de tratamientos a largo plazo con ACO; en 3, de 24 meses y en el restante, 28 meses en promedio (hubo pacientes tratadas durante todo el seguimiento).

En los estudios que evaluaron la recurrencia anatómica, ésta se definió a partir de la aparición de un nuevo quiste endometrial ovárico diagnosticado como un quiste con las características típicas por ecografía transvaginal. En 2 trabajos se usó un diámetro de 2 cm como valor umbral, otro consideró el valor de 1.5 cm y otro no lo especificó.

Los estudios que valoraron los síntomas dolorosos graduaron su intensidad mediante una escala analógica visual (EAV) y en uno se usó, además, una escala verbal (EV).

Dos trabajos definieron la recurrencia sintomática como un dolor ≥ 4 puntos en una EAV de 10; en uno de ellos se evaluó la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pelviano crónico por separado. En otro se consideró sólo el dolor pelviano.

Un estudio analizó el alivio de la dismenorrea al comparar los puntajes de la EVA y los de la EV del tratamiento cíclico previo y el continuo de 24 meses. Otro trabajo evaluó la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pelviano crónico al comparar los puntajes de EAV en los diferentes grupos.

Resultados de los estudios

Recurrencia anatómica. En dos estudios que evaluaron tratamientos cortos, las diferencias halladas en la recurrencia del endometrioma con ACO (2.9%) o sin ellos (6.1%) no fueron significativas en el largo plazo.

En cuanto a los tratamientos a largo plazo, un estudio señaló una tasa de recurrencia a los 36 meses del 9% en las pacientes con ACO frente a una del 56% en las que no los recibieron ($p < 0.001$); también se comprobó que el uso de ACO fue la única variable asociada significativamente con el riesgo de recurrencia. En las mujeres con utilización de ACO en forma discontinua se vio que el efecto protector de estos disminuía rápidamente una vez suspendidos.

En otro trabajo, la tasa de recurrencia del endometrioma a los 24 meses sin tratamiento hormonal fue del 29%, con el uso continuo de ACO fue del 8.2% y con el cíclico, del 14.7%. La diferencia entre las mujeres que recibieron ACO y las que no lo hicieron fue estadísticamente significativa ($p < 0.005$). Incluso el diámetro del endometrioma al momento de su detección y el aumento en el tamaño de los quistes fue menor con el empleo de ACO ($p < 0.005$).

Recurrencia sintomática. En los tratamientos a corto plazo, un estudio no detectó diferencias entre la recurrencia del dolor en las pacientes tratadas con ACO y las que no lo estuvieron. Otro ensayo con seguimiento de 12 meses informó puntajes menores en la EAV para dismenorrea y dolor pelviano crónico en relación con el uso de ACO, análogos de GnRH o tratamientos dietarios respecto de las pacientes del grupo control ($p < 0.001$); por otro lado, el placebo se mostró más efectivo que el tratamiento hormonal o dietario para aliviar la dispareunia ($p < 0.001$).

En los tratamientos a largo plazo, un estudio mostró una reducción significativa de la frecuencia y gravedad de la recurrencia de dismenorrea en las mujeres con ACO por 24 meses; diferencia notoria a partir de los 6 meses en el

tratamiento continuo y a partir de los 18 en el cíclico ($p < 0.0005$). Las pacientes sin otro tratamiento que la cirugía presentaron empeoramiento de la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pelviano crónico a los 6 a 24 meses de seguimiento frente a las tratadas con ACO ($p < 0.001$).

Otro trabajo señaló un reducción media en el puntaje de la EAV del 45.95% luego de 2 años de tratamiento continuo con ACO ($p < 0.001$).

Discusión

Los autores mencionan diversos mecanismos por los cuales se justifica el uso de ACO en la prevención de la recurrencia, tanto anatómica como sintomática de la endometriosis. Los ACO reducen el flujo menstrual y la menstruación retrógrada, con lo que evitarían el implante de tejido endometrial; su acción antiovlutoria reduciría el riesgo de aparición de endometriosis, ya que ésta podría surgir a partir de folículos ováricos, y podrían promover la apoptosis de los implantes endometriales. Los ACO, además, reducen la producción de prostaglandinas y así, el estado inflamatorio.

Sin embargo, dos de los estudios analizados no hallaron una relación entre el uso posoperatorio de ACO y las reducciones a largo plazo de recurrencia de la enfermedad. Según los autores, esto podría deberse a la duración corta del tratamiento, de 9.5 meses en uno y de 6 en el otro. De hecho, otro trabajo señaló que el efecto protector de la terapia hormonal se correlacionaba fuertemente con la duración del tratamiento. Por ende, el uso posoperatorio de ACO debería administrarse por años más que meses para evitar efectivamente las recurrencias.

En cuanto a la recurrencia sintomática, no todos los tipos de dolor parecen responder de igual forma a los ACO. La dismenorrea, el más frecuente, responde favorablemente luego de 6 meses de terapia continua y de 18 de terapia cíclica. La efectividad podría deberse a la inhibición de las menstruaciones. Algunas mujeres sin embargo, podrían no aceptar la amenorrea inducida, en cuyo caso podría optarse por el régimen cíclico, con el riesgo de reaparición de dolor en el intervalo libre de hormonas. Recientemente se elaboró un ACO que se administra durante 24 días por ciclo, seguidos de 4 días libres de tratamiento, que podría ser efectivo en la prevención de la recurrencia endometrial, pero se requieren más estudios en este sentido.

La dispareunia y el dolor pelviano crónico sólo se evaluaron en 2 de los estudios analizados. Respecto de la primera, los ACO posoperatorios no resultaron efectivos; incluso en uno de ellos el placebo obtuvo mejores resultados. Esto podría estar relacionado con factores psicológicos, de personalidad, maritales y psicosexuales de cada mujer. Respecto del dolor pelviano crónico, los resultados son contradictorios.

Otros autores señalaron la presencia de mayor concentración de mastocitos, macrófagos, factores de crecimiento diversos y citoquinas proinflamatorias en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis; todo ello podría colaborar en la persistencia del dolor. Dicho estado inflamatorio, así como los implantes endometriales profundos, irritarían las terminales nerviosas en el endometrio y el peritoneo, sumando un componente neuropático al dolor.

Los autores concluyen que la administración a largo plazo de los ACO puede ser un adyuvante posoperatorio importante en las mujeres sometidas a cirugías conservadoras por endometriosis. Tanto en forma continua como cíclica reducen la recurrencia con efectividad similar. Nuevos estudios aleatorizados y controlados con tratamientos y seguimientos prolongados mejorarían la aplicación de esta estrategia terapéutica.

Novedades seleccionadas

10 - Recomendaciones para la Toma de Muestras Endometriales en Mujeres Premenopáusicas con Metrorragia

Iram S, Musonda P, Ewies A

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 148(1):86-89, Ene 2010

El riesgo de carcinoma endometrial aumenta con la edad, ya que el 75% al 80% de los casos se producen en mujeres posmenopáusicas, y la mediana de la edad al momento del diagnóstico es de 61 años. Con frecuencia la enfermedad no se presume en mujeres premenopáusicas, aunque hasta el 20% de los casos se producen entre los 40 y los 50 años, y entre el 2.9% y el 14.4%, en menores de 40 años. Diversos estudios de observación mostraron una prevalencia de hiperplasia endometrial en mujeres premenopáusicas del 2% al 7%. Las tasas de progresión de la hiperplasia simple y compleja a carcinoma endometrial son del 1% y del 2% al 4%, respectivamente, con una media de progresión de aproximadamente 10 años, mientras que las tasas de progresión de la hiperplasia atípica y la atípica compleja son del 23% y 29%, respectivamente, con una media de progresión de 4.1 años. Hay falta de consenso entre los profesionales con respecto al umbral de edad para la toma de muestras endometriales en las mujeres premenopáusicas con metrorragia para excluir el diagnóstico de hiperplasia o carcinoma endometrial, debido a la escasez de estudios grandes. Algunos investigadores recomiendan la toma de muestras endometriales en las mujeres mayores de 35 años, mientras que otros sólo lo recomiendan en aquellas de 40 años o más, y otros más en las mujeres con factores de riesgo de hiperplasia o carcinoma endometrial, independientemente de la edad, o en aquellas que no responden al tratamiento médico. Tampoco hay acuerdo entre las distintas organizaciones profesionales de los diferentes países. Por ejemplo, el *American College of Obstetricians and Gynaecologists* (ACOG) recomienda la evaluación endometrial en las mujeres de 35 años o más con metrorragia y en aquellas con falta de respuesta al tratamiento médico inicial, mientras que en otros países los umbrales son más altos. Al respecto, la *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) recomienda la toma de muestras endometriales en las mujeres mayores de 40 años y metrorragia o peso de 90 kg o más, y las normas del Reino Unido elaboradas por el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) indican la toma de las muestras en las mujeres con sangrados menstruales irregulares persistentes, en las de 45 años o más con sangrado menstrual cíclico abundante y en los casos de fracaso del tratamiento médico. A fin de intentar dilucidar este dilema, los autores realizaron un estudio retrospectivo para cuantificar la prevalencia de hiperplasia y carcinoma endometrial en los diferentes grupos etarios en las mujeres de 50 años o menos premenopáusicas con metrorragia, a fin de identificar un umbral adecuado para la toma de muestras endometriales.

Se revisaron los informes anatomopatológicos de las muestras endometriales provenientes de 3 006 mujeres con metrorragia, de 30 años o más o 50 años o menos,

atendidas en el *Ipswich Hospital NHS Trust* del Reino Unido entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2007. El límite superior de 50 años se estableció porque la edad promedio de la menopausia natural en el Reino Unido es de 51 años. Se revisaron los casos con diagnóstico de hiperplasia o carcinoma endometrial para obtener los datos demográficos e identificar el tipo de metrorragia que presentaron (patrón de sangrado abundante pero cíclico o sangrado irregular). La metrorragia se define como el cambio en la frecuencia, duración o cantidad del flujo menstrual. Se consideraron como patología endometrial benigna a los pólipos y la inflamación. Para la toma de las muestras se utilizaron las recomendaciones del NICE de 2007.

En cuanto al análisis estadístico, los datos de los diferentes grupos etarios se compararon con la prueba de dos colas; un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. La prueba de chi cuadrado se utilizó para evaluar si la hiperplasia o el adenocarcinoma endometrial se asociaban con un incremento en la edad. Por último, se llevaron a cabo análisis de regresión logística no ajustados para calcular los *odds ratio* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC) de hiperplasia simple, hiperplasia compleja, hiperplasia atípica y carcinoma endometrial en los distintos grupos etarios.

Las mujeres se clasificaron en 3 grupos según su edad: grupo 1 (30 a < 40 años); grupo 2 (40 a < 45 años) y grupo 3 (45 a 50 años). El porcentaje de casos con hiperplasia endometrial atípica y carcinoma se relacionó directamente con la edad ($p < 0.0001$). La edad de 45 años o más tuvo la mayor sensibilidad para la detección de la máxima cantidad de casos de todos los tipos de hiperplasia endometrial y de carcinoma, con una especificidad razonablemente alta para evitar los falso negativos. El análisis de regresión logística demostró que la prevalencia de hiperplasia atípica (OR 3.85, IC 1.75-8.49, $p = 0.01$) y de carcinoma endometrial (OR 4.03, IC 1.54-10.5, $p = 0.04$) fue significativamente más elevada en el grupo de 45 años o más respecto del grupo de 30 a < 45 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos etarios en la hiperplasia simple y compleja. La mediana de la edad de las mujeres con hiperplasia atípica/compleja y carcinoma endometrial fue de 46 años (30 a 50 años), la mediana de partos fue de 2 (0 a 5) y la mediana del índice de masa corporal fue de 30 (19 a 50). Todas las mujeres, excepto una ($n = 23$), que presentaron hiperplasia atípica, compleja o carcinoma endometrial por debajo de los 45 años presentaron sangrado menstrual irregular en lugar de sangrados menstruales abundantes pero cíclicos.

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron que la prevalencia de hiperplasia endometrial atípica y carcinoma endometrial fue significativamente más alta en las mujeres de entre 45 y 50 años que en aquellas de edad menor. Estos datos avalan la recomendación de 45 años como umbral para la toma de muestras endometriales en las mujeres con metrorragia. Es importante la distinción entre metrorragia anovulatoria, que tiene mayor probabilidad de provocar hiperplasia endometrial, de la metrorragia ovulatoria. Las mujeres con metrorragia anovulatoria tienen mayor probabilidad de presentar sangrados menstruales irregulares, mientras que aquellas con metrorragia ovulatoria frecuentemente tienen ciclos menstruales regulares, pero con sangrados abundantes, sin goteo intermenstrual. El sangrado menstrual irregular es presuntivo de enfermedad, especialmente si se asocia con dolor pelviano, y debe ser investigado a cualquier edad. Al respecto, en esta serie, 22 de 23 mujeres con hiperplasia



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

atípica/compleja o carcinoma endometrial y menos de 45 años presentaron sangrado menstrual irregular.

Según conocimiento de los autores, la suya es la serie más grande que haya intentado establecer un umbral de edad apropiado para la toma de las muestras endometriales, a fin de sopesar el riesgo tanto de sobreinvestigación innecesaria como de pasar por alto enfermedades graves. Como limitaciones señalan que no se cuantificaron otros factores de riesgo para hiperplasia o carcinoma endometrial tales como la nuliparidad, la obesidad (90 kg o más), el síndrome de ovarios poliquísticos con ciclos anovulatorios, los antecedentes familiares de cáncer endometrial o colónico, la terapia con tamoxifeno y la tríada característica de obesidad, hipertensión y diabetes mellitus. Muchas organizaciones profesionales recomiendan la evaluación endometrial en las mujeres con factores de riesgo asociados, independientemente de la edad.

En conclusión, la incidencia de hiperplasia y carcinoma endometrial en mujeres de 50 años o menos es baja. Los datos obtenidos en este estudio avalan las recomendaciones del NICE acerca de la toma de muestras endometriales en todas las mujeres mayores de 45 años con metrorragia. Sin embargo, el sangrado menstrual irregular justifica la realización de evaluaciones, independientemente de la edad.

 Información adicional en www.siicsalud/dato/resiic.php/114930

11 - La Resonancia Magnética No Es Adecuada para Detectar la Invasión Miometrial Profunda en el Cáncer de Endometrio

Hwang J, Hwang J, Lee K, Lee J

ANZJOG 49(5):537-541, Oct 2009

El cáncer ginecológico más frecuente es el adenocarcinoma de endometrio. La necesidad de linfadenectomía durante el tratamiento quirúrgico depende de la profundidad de la invasión miometrial y del grado tumoral. De acuerdo con la *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO), la linfadenectomía debe realizarse cuando la invasión miometrial supera el 50% o cuando el tumor es de grado 3. En pacientes que presentan cáncer de endometrio en estadio 1, la incidencia de metástasis ganglionar depende de la profundidad de la invasión miometrial. Por lo tanto, los procedimientos diagnósticos prequirúrgicos e intraquirúrgicos son fundamentales. Entre las técnicas empleadas para evaluar la profundidad de la invasión miometrial y el grado del tumor se incluyen la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía computarizada y la ecografía transvaginal. La RMN es un método adecuado para evaluar las características de los tumores pelvianos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de definir protocolos de evaluación mediante RMN y establecer un correlato radiológico-patológico para conocer su utilidad potencial, especialmente entre las pacientes de alto riesgo.

Se incluyeron 53 pacientes que requerían evaluación prequirúrgica mediante RMN y estadificación debido a la presencia de cáncer de endometrio. El diagnóstico de cáncer endometrial se realizó mediante biopsia de endometrio. Esto permitió apreciar el tipo histológico y el estadio del cáncer. Asimismo, se llevó a cabo una exploración con RMN, desde la bifurcación aórtica hasta el cuello femoral.

Luego de la evaluación prequirúrgica, las pacientes fueron estadificadas quirúrgicamente. Dicha estadificación incluyó la citología del lavado peritoneal, la exploración de la cavidad peritoneal y la biopsia de lesiones sospechosas. También se efectuó histerectomía simple, salpingooforectomía bilateral y, de ser necesario, histerectomía radical o citorreducción tumoral intraabdominal. Una vez resecado el útero, se procedió a la evaluación intraoperatoria de su anatomía patológica. También se obtuvo una muestra de tejido de la zona de mayor invasión endometrial para ser analizada microscópicamente y conocer las características del tumor y el nivel de invasión miometrial.

La media de edad y de índice de masa corporal de las pacientes fueron 52 años y 20.4 kg/m², respectivamente. El 79.2% de las mujeres presentaban adenocarcinoma de endometrio. En el resto de los casos se observaron carcinomas serosos y mucinosos de endometrio, entre otros. El 22.6%, 47.2% y 20.3% de las pacientes tenían una invasión miometrial nula, superficial o profunda, respectivamente. El 67.9% presentaban cáncer en estadio I según la clasificación de la FIGO. En cambio, el 7.5%, 22.6% y 1.9% presentaban estadios II, III y IV, respectivamente. El 50.9% de los casos se correspondieron con carcinomas de grado I, el 26.4%, de grado II y el 18.9%, de grado III. Un total de 30 pacientes requirieron linfadenectomía.

De acuerdo con los resultados de la RMN, el 34% de las mujeres presentaban invasión miometrial. Asimismo, el 45.3% y el 20.8% experimentaban una invasión inferior o superior al 50% del espesor miometrial, respectivamente. La sensibilidad, especificidad y precisión de la RMN para detectar invasión miometrial profunda fue del 50%, 89.7% y 79.2%, en orden respectivo. Los valores predictivos positivo y negativo de la RMN fueron del 63.6% y 83.3%, respectivamente. El 12.5% de las pacientes consideradas de bajo riesgo durante el período prequirúrgico resultaron ser de alto riesgo luego de la estadificación quirúrgica. La sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la RMN para detectar un cáncer de alto riesgo fueron del 88.9%, 87.5%, 88.2%, 88.9% y 87.5%, respectivamente. Los porcentajes correspondientes a la detección de enfermedad de bajo riesgo fueron 78.9%, 84.4%, 82.4%, 75% y 87.1%, en el mismo orden.

El riesgo de metástasis ganglionar en pacientes con cáncer de endometrio se evalúa en forma prequirúrgica. En caso de invasión miometrial mayor del 50%, el riesgo de metástasis ganglionar es positivo y el pronóstico, desfavorable. Por lo tanto, las pacientes son tratadas mediante histerectomía, salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía pelviana bilateral. La prevalencia de metástasis ganglionar y la supervivencia de las pacientes se correlacionan con la histología tumoral y la profundidad de la invasión miometrial. De acuerdo con la información disponible, la sensibilidad y la especificidad de la RMN pelviana para el diagnóstico de la invasión miometrial fueron del 35.7% al 84% y del 50% al 100%, respectivamente. En coincidencia con lo referido en un estudio anterior, los valores correspondientes a la sensibilidad y la especificidad de la RMN hallados en el presente estudio fueron del 50% y 89.7%, en orden respectivo. No obstante, el valor predictor aumentó al considerar el grado tumoral además del resultado de la RMN.

Según lo informado, la sensibilidad y la especificidad de la RMN con contraste para detectar la invasión miometrial profunda es del 78.6% al 100% y del 71.4% al 100%, respectivamente. En el presente estudio, el 12.5% de las

pacientes con clasificación prequirúrgica de cáncer de bajo grado presentaron enfermedad de alto grado luego de la histerectomía. Por lo tanto, la confirmación histológica mediante biopsia es necesaria. De hecho, se informó que la mejor forma de decidir la necesidad de linfadenectomía sería la realización de biopsia, tanto prequirúrgica como intraquirúrgica. La RNM prequirúrgica contribuye con la estadificación del cáncer de endometrio, la planificación de la cirugía y el asesoramiento prequirúrgico. Sin embargo, no resulta adecuada para detectar la invasión miometrial profunda y estadificar a las pacientes. La mejor forma de saber si es necesario efectuar una linfadenectomía pelviana es la realización de una biopsia intraoperatoria. De no ser posible, se recomienda considerar los resultados de la RMN y el grado o la histología tumoral en conjunto. Entre las ventajas de la RMN se destaca la posibilidad de obtener información antes de la intervención y planificar el tratamiento de acuerdo con los resultados de la biopsia endometrial prequirúrgica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114963

12 - La Detección de Fibras Nerviosas C en las Biopsias de Endometrio Podría Ser Util en el Diagnóstico de la Endometriosis

Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Fraser I y colaboradores

Human Reproduction 24(12):3019-3024, Dic 2009

La presencia de tejido endometrial en órganos extrauterinos caracteriza la endometriosis, un trastorno ginecológico benigno. La prevalencia de endometriosis se estima en 10% a 15%; la enfermedad se asocia con dolor pelviano crónico, dolor lumbar y disuria, entre otros síntomas. No obstante, la relación entre los diferentes tipos de dolor y la endometriosis no se comprende con exactitud; de hecho, existe una correlación escasa entre la gravedad de las manifestaciones clínicas y el estadio de la enfermedad.

Hasta la fecha no se dispone de procedimiento alguno sencillo, confiable y no invasivo para establecer el diagnóstico de endometriosis; de allí la necesidad de contar con marcadores que sean de utilidad en este sentido y que permitan reducir el número de pacientes que deben ser sometidas a laparoscopia para identificar la enfermedad. Además, el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo suele ser prolongado, de 6 a 10 años en promedio, según los resultados de diversos estudios. Este retraso, es aun mayor en las mujeres jóvenes y en las pacientes con endometriosis grave. La endometriosis ocasiona un deterioro importante de la calidad de vida.

En un estudio piloto anterior, los expertos confirmaron la presencia de fibras C no mielinizadas en la capa funcional del endometrio eutópico en todas las pacientes con endometriosis; por el contrario, las mujeres sin endometriosis no presentaron dichas fibras. Además, las enfermas con endometriosis tuvieron una mayor densidad de fibras en la capa basal del endometrio y en el miometrio, comparadas con las mujeres sin endometriosis. Este tipo de fibras también se observó en el endometrio peritoneal ectópico y en las lesiones profundas de endometriosis.

Las fibras no mielinizadas expresan péptido vasointestinal, neuropéptido Y, sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina, hallazgos que sugieren que dichas

fibras C sensitivas son adrenérgicas y colinérgicas. Según los resultados del estudio piloto, la biopsia de endometrio en búsqueda de estas fibras podría ser de utilidad para establecer el diagnóstico de endometriosis. En esta ocasión, los expertos realizaron un estudio prospectivo y a doble ciego para comparar el valor de este procedimiento –respecto de la laparoscopia– en el diagnóstico de la endometriosis.

Se incluyeron pacientes en edad reproductiva (33.9 años en promedio) sometidas a laparoscopia por dolor pelviano o infertilidad; no habían recibido tratamiento hormonal en los 3 meses previos como mínimo.

El procedimiento diagnóstico estándar para la endometriosis fue la laparoscopia; la clasificación del estadio se basó en el examen histológico. Este se realizó en todas las participantes según el sistema propuesto por la *American Fertility Society*.

El estudio histológico incluyó la tinción con hematoxilina y eosina y el análisis inmunohistoquímico con anticuerpos policlonales de conejo contra el antígeno neuronal PGP9.5, un marcador que reconoce todos los tipos de fibras nerviosas. Los controles positivos consistieron en piel sana con fibras mielinizadas y no mielinizadas que expresan PGP9.5, mientras que los controles negativos fueron muestras de endometrio eutópico de mujeres sin endometriosis. El análisis estadístico incluyó pruebas de Mann-Whitney, de Kruskal-Wallis y de chi cuadrado, según el caso.

Entre 2007 y 2008 se obtuvieron 103 muestras de endometrio de 103 pacientes sometidas a laparoscopia; 99 de ellas tuvieron la calidad suficiente (64 de enfermas con endometriosis confirmada por laparoscopia y 35 de mujeres sin endometriosis según la laparoscopia). El estudio laparoscópico se realizó por dolor (n = 52), por infertilidad (n = 24) o por ambas anormalidades (n = 20). Tres enfermas no manifestaban dolor ni infertilidad. Todas las muestras endometriales presentaron hallazgos histológicos compatibles con las fases normales del ciclo menstrual. Un total de 21, 12, 7 y 24 mujeres tenían endometriosis en estadio I, II, III y IV, respectivamente. El 50% de las enfermas tenían endometriosis peritoneal superficial, mientras que el otro 50% presentaban lesiones ováricas e intestinales y endometriosis profunda.

En las pacientes con endometriosis confirmada por laparoscopia, la densidad de las fibras nerviosas en las biopsias fue de 2.7 ± 3.4 por mm^2 (0 a 24) respecto de 3.1 ± 1.7 por mm^2 en las mujeres sin endometriosis ($p < 0.001$). Se detectaron fibras nerviosas en el 50% al 60% en todos los campos de gran aumento; la distribución de las fibras no fue homogénea en el endometrio. El hallazgo histológico se asoció con una especificidad del 83%, una sensibilidad del 98% y valores predictores positivo y negativo del 91% y del 96%, respectivamente. La prevalencia de endometriosis en esta población de referencia fue del 64%.

En 29 muestras provenientes de las 35 mujeres sin endometriosis en la laparoscopia no se observaron fibras nerviosas en la capa funcional del endometrio. En 6 pacientes, la biopsia endometrial fue positiva (con una densidad promedio de 3.1 por mm^2) pero no se encontraron hallazgos sugestivos de endometriosis en la laparoscopia. Es posible, sin embargo, que la enfermedad pasara desapercibida en dicho procedimiento. Se encontró un solo caso de endometriosis franca en la laparoscopia, sin fibras nerviosas en la biopsia.

El 62.5% de las pacientes con endometriosis referían dolor, especialmente dismenorrea (48.4% de los casos). Las enfermas con antecedente de endometriosis presentaron una densidad de fibras alta (3.5 por mm^2) comparadas con

las pacientes sin estos antecedentes (1.6 por mm²). No se registraron diferencias significativas en la densidad de las fibras según el estadio de la enfermedad, la calidad de las muestras o la fase del ciclo menstrual.

El estudio confirma la utilidad de los marcadores endometriales en el diagnóstico de la endometriosis y sugiere que el examen inmunohistoquímico de las muestras endometriales, obtenidas con ciertas premisas, podría ser de gran ayuda para identificar la enfermedad y reducir el número de pacientes que deben ser sometidas a laparoscopia. Para ello, es necesario que las enfermas no estén recibiendo tratamiento hormonal alguno ya que se ha visto que las fibras C dejan de detectarse en las mujeres bajo terapia hormonal. Las muestras obtenidas de pacientes con hiperplasia endometrial, endometritis crónica, leiomiomas o pólipos endometriales fueron negativas, un hallazgo que avala aun más la importancia de la detección de las fibras nerviosas C en la capa funcional del endometrio en las enfermas con endometriosis. No se encontraron diferencias en la densidad de las fibras en relación con la fase del ciclo menstrual.

Si bien la laparoscopia sigue siendo el procedimiento estándar para establecer el diagnóstico de endometriosis, el estudio también puede dar resultados falso negativos en algunas circunstancias; por ende, la sensibilidad no es absoluta.

La extirpación de las lesiones de endometriosis por laparoscopia puede mejorar la fertilidad; la biopsia endometrial podría ser de gran ayuda para decidir qué pacientes podrían beneficiarse más con la laparoscopia. El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos anti PGP9.5 podría reducir sustancialmente el número de pacientes candidatas a la laparoscopia. El procedimiento se realiza sin anestesia, y sólo se requieren ciertas precauciones en cuanto a la técnica para que los resultados sean confiables.

Los hallazgos del presente estudio confirman la validez de la detección de las fibras endometriales C en el diagnóstico de la endometriosis; la prueba se asocia con sensibilidad y especificidad elevadas. Sin duda, la biopsia endometrial es mucho menos invasiva que la laparoscopia y podría realizarse rápidamente, con lo cual se reduciría considerablemente la demora en el diagnóstico definitivo. Este abordaje sería particularmente útil en las enfermas con infertilidad, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114965

13 - Estudian los Efectos de la Actividad Física sobre la Fertilidad

Gudmundsdottir S, Flanders W, Augestad L

Human Reproduction 24(12):3196-3204, Dic 2009

La prevalencia estimada de infertilidad –incapacidad de concebir en el transcurso de un año de intentos– es del 3.5% al 16.7% en los países más desarrollados y del 6.9% al 9.3% en las naciones en vías de desarrollo. La frecuencia del trastorno en Noruega es de alrededor del 6.6%, señalan los autores.

Las causas de la infertilidad pueden ser muy diversas; entre ellas cabe mencionar el tabaquismo, el estrés psicológico, el consumo de alcohol y de cafeína y el índice de masa corporal (IMC) extremadamente alto o bajo. La infertilidad, por su parte, tiene consecuencias sustanciales

para la mujer infértil (mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario), la pareja (trastornos psicológicos) y el sistema de salud, por los costos que ocasiona. Un tercio de los casos de infertilidad podrían ser atribuibles a problemas masculinos.

La disfunción reproductiva es muy frecuente entre los atletas; la infertilidad puede ser una consecuencia de dicha disfunción. Sin embargo, se conocen poco los efectos de la actividad física (AF) regular sobre la fertilidad femenina en la población general. En el *Nurses' Health Study II*, la mayor cantidad de horas de ejercicio físico intenso se asoció con una disminución del riesgo de infertilidad anovulatoria, mientras que una investigación de 2006 reveló que las mujeres que habían participado en actividades físicas 4 horas o más por semana durante 1 a 9 años tenían 40% menos probabilidad de haber tenido hijos; en ellas, también fueron más frecuentes la interrupción del ciclo y de la gestación y los fracasos de la implantación. En cambio, el ejercicio moderado –en combinación con la pérdida de peso– tendría efectos favorables sobre la fertilidad en las mujeres con obesidad. Por lo tanto, es posible que la AF hasta cierto nivel se asocie con efectos beneficiosos; por encima de dicho umbral tendría consecuencias desfavorables, tal como ocurre en términos de la salud ósea. De hecho, se comprobó que los sujetos físicamente activos tienen menos riesgo de perder masa ósea y de sufrir fracturas, mientras que el entrenamiento excesivo se acompañaría de una mayor probabilidad de fracturas por estrés. Estos fenómenos obedecerían a efectos directos de la AF sobre las hormonas que estimulan la formación de hueso, y a efectos indirectos mediante los cambios en los estrógenos y en la función menstrual.


La AF cumple una función importante en el equilibrio energético e, indirectamente, en la regulación del sistema reproductivo. En el presente estudio, los autores analizaron la asociación entre la AF, la fertilidad y el número de hijos en mujeres sanas premenopáusicas de Noruega.

En el *Nord-Trøndelag Health Study* fueron invitados a participar los hombres y mujeres de 20 años o más, residentes en Nord-Trøndelag, Noruega. El estudio inicial (HUNT 1) se llevó a cabo entre 1984 y 1986, mientras que el estudio de seguimiento (HUNT 2) se extendió entre 1995 y 1997.

El 90.8% de los sujetos del primer estudio completaron un cuestionario de salud (n = 77 310) y el 88.1% (n = 74 977) fueron sometidos a examen físico. En el HUNT 2 participaron el 71.3% de los individuos del trabajo original.

Se tuvieron en cuenta el peso, la talla, las características demográficas, utilización de fármacos, dieta, antecedentes reproductivos, infertilidad, antecedentes menstruales, cirugía ginecológica previa y embarazos. En total, 24 837 mujeres participaron en las dos investigaciones; 5 986 tenían menos de 45 años en el momento del HUNT 2 (por lo tanto, se las consideró premenopáusicas). La muestra final de análisis –luego de excluir aquellas con otras situaciones que pudieran comprometer la fertilidad– estuvo integrada por 3 887 mujeres.

En el HUNT 1 se determinó la frecuencia semanal, la intensidad y la duración de la AF recreativa. Se calculó el índice de AF según la intensidad, la duración y la frecuencia referidas; según dicho índice (percentilos 33.3 y 66.6), la AF se clasificó en leve, moderada o intensa. Se evaluó el nivel de

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

AF ocupacional; otros factores considerados incluyeron edad, nivel educativo, estado civil, hábito de fumar, consumo de alcohol e IMC.

En el HUNT 2 se aplicó un cuestionario particular que permitió conocer el estado de fertilidad y los antecedentes reproductivos. Las mujeres se consideraron fértiles (cuando concibieron en el transcurso de un año luego de intentarlo y cuando dieron a luz) e infértiles (cuando no lograron quedar embarazadas en el año, independientemente de los embarazos siguientes). Las pacientes infértiles, además, se dividieron en subfértiles, cuando el tiempo hasta la gestación superó el año de intentos, y en infértiles involuntarias.

Se aplicaron pruebas descriptivas y de chi cuadrado para establecer la relación entre el estado de fertilidad y el nivel de AF; se utilizaron modelos de regresión logística y se calcularon los *odds ratio* (OR). Se realizaron análisis por subgrupos para las mujeres jóvenes, de menos de 30 años, debido a que en ellas la infertilidad es más prevalente. Se consideraron tres niveles de fertilidad: nulíparas, mujeres con 1 o 2 hijos y con más de 2 hijos. En cada uno de los análisis se efectuaron modelos con las diversas variables de AF (frecuencia, intensidad, duración e índice de AF). Se consideraron diferentes variables de confusión, entre ellas edad (en grupos de 5 años), número de hijos, tabaquismo, consumo de alcohol, estado civil y nivel educativo. En los modelos finales también se consideró el IMC.

La edad promedio al inicio del estudio fue 27.2 años (20-35), mientras que el IMC promedio fue 22.7 kg/m². En conjunto, el 90.1% de las mujeres se consideraron fértiles, el 5.1% fueron subfértiles, el 0.7% eran infértiles invariamente y el 3.9% no tenían hijos por propia decisión.

La frecuencia de subfertilidad disminuyó con la mayor edad; lo mismo ocurrió con la infertilidad voluntaria. Las relaciones entre las categorías de IMC, subfertilidad y falta voluntaria e involuntaria de hijos tuvieron forma de J. La subfertilidad fue menos frecuente entre las mujeres con un peso normal (IMC de 18.5 a 24.9).

La mayor frecuencia de AF se asoció con un aumento de la subfertilidad y de la infertilidad voluntaria; la relación tuvo el mismo patrón cuando se analizaron la intensidad y la duración de la AF y la subfertilidad; en cambio, la relación fue inferior cuando se tuvo en cuenta la infertilidad voluntaria. En el modelo sin ajustar, un nivel elevado de AF (según el índice de AF) se asoció con mayor frecuencia de subfertilidad y de infertilidad voluntaria.

Las relaciones entre las variables de AF y el estado de fertilidad siguieron la misma tendencia, incluso después de considerar los diversos factores de confusión: edad, número de hijos, tabaquismo y estado civil. La consideración del nivel educativo y del consumo de alcohol no afectó sustancialmente los resultados. Se comprobó que las mujeres activas la mayor parte de los días de la semana fueron, con mayor frecuencia, infértiles comparadas con aquellas inactivas (OR de 3.2). El ejercicio intenso se asoció con una probabilidad 2.3 veces más alta de infertilidad respecto de niveles más bajos de AF. Se constató un menor riesgo de infertilidad en las mujeres que practicaron AF moderada (16 a 30 minutos y 30 a 60 minutos) comparadas con las participantes que realizaban AF durante menos tiempo (menos de 15 minutos). Las mujeres con un nivel elevado de AF (según el índice de AF) tuvieron

un OR de 1.5 de infertilidad respecto de las mujeres con AF baja o moderada. En los modelos en los cuales se incluyó el IMC como un posible factor de confusión, los resultados fueron esencialmente los mismos.

En el análisis posterior que sólo abarcó las mujeres de hasta 30 años (en quienes la subfertilidad es más común) se comprobó que las participantes más jóvenes realizaban con mayor frecuencia AF todos los días y practicaban AF intensa o más de 60 minutos. Entre las mujeres jóvenes, el 23.7% de las que refirieron AF máxima y el 11.1% de las que realizaban AF casi todos los días presentaron subfertilidad. En este grupo se comprobó una relación en forma de U entre la duración de la AF y la subfertilidad.

Entre las mujeres que realizaban AF menos de 15 minutos o más de 60 minutos, la frecuencia de subfertilidad fue del 12.6% y 12.4%, respectivamente. En cambio, se registró subfertilidad en el 3.9% de las que referían AF durante 16 a 30 minutos y en el 7% de las que practicaban AF entre 30 y 60 minutos.

El modelo de regresión en este subgrupo reveló las mismas relaciones que se encontraron en la población en conjunto, aunque algunas de ellas fueron más fuertes. Por ejemplo, el OR de infertilidad fue de 3.5 en las mujeres que realizaban AF casi todos los días; las que practicaban AF a máxima intensidad tuvieron 3 veces más riesgo de presentar infertilidad.

Las mujeres nulíparas al inicio del estudio fueron significativamente más jóvenes respecto de las que habían tenido hijos (24 años en promedio frente a 26.5 años en promedio; $p < 0.001$); además, refirieron con mayor frecuencia AF regular, AF más intensa y AF de mayor duración ($p < 0.001$ en todos los casos). No se registraron diferencias importantes en el IMC entre ambos grupos.

Entre las mujeres nulíparas al inicio, el número promedio de hijos entre los dos estudios fue 1.5 (0 a 4). Un total de 179 participantes seguían sin tener hijos en el momento del segundo estudio; el 84.9% de ellas ($n = 152$) referían no tener hijos por propia decisión. La persistencia de la nuliparidad en el estudio de seguimiento se asoció con la mayor edad y con el IMC mayor o menor, respecto del IMC normal. Los partos durante el seguimiento también se asociaron con el nivel educativo.

Las mujeres que refirieron AF de mayor intensidad al inicio fueron las que con menor frecuencia persistieron nulíparas y las que con mayor probabilidad tuvieron 3 o más hijos durante el seguimiento ($p < 0.05$). En el análisis sin ajustar, la nuliparidad tendió a ser menor y el número de hijos mayor en las mujeres con AF de mayor duración y con los índices más altos de AF. En el modelo de regresión, el mayor número de hijos se asoció con la intensidad más alta de AF, comparada con la AF de intensidad moderada, luego del ajuste según la edad y la educación. Las participantes con actividad de baja intensidad no difirieron en forma significativa de las que refirieron AF de intensidad elevada; cuando el IMC se incluyó en el modelo, los resultados no se modificaron.

En la presente investigación, los autores analizaron la asociación entre la AF y la fertilidad entre mujeres sanas premenopáusicas de Noruega. Las mujeres que refirieron AF de mayor intensidad o frecuencia tuvieron un riesgo más alto de infertilidad. Más aun, en los análisis ajustados, los niveles más altos de índice de AF (que reflejan una mayor carga de entrenamiento) se relacionaron con una probabilidad más alta de infertilidad. Por el contrario, las mujeres con AF de duración moderada tuvieron menos riesgo de infertilidad respecto de las participantes que refirieron AF durante menos de 15 minutos.

La prevalencia global estimada de infertilidad fue del 5.8%, algo más baja que la encontrada en estudios previos en la misma población; en dichas investigaciones, la prevalencia estimada fue del 6.6%, tal vez como consecuencia de las edades diferentes de las mujeres evaluadas.

Si bien las participantes con AF de mayor intensidad tuvieron un riesgo más alto de infertilidad, también tendieron a tener 3 hijos o más durante el período de seguimiento. Posiblemente, añaden los expertos, las mujeres con AF intensa y problemas de fertilidad ajustan su patrón de entrenamiento físico. Más aun, las consecuencias deletéreas de la AF intensa parecen ser reversibles. En el presente trabajo, la consideración del IMC no se vinculó con cambios importantes en el riesgo de infertilidad, en asociación con la AF de mayor frecuencia o duración. Por lo tanto, la AF afectaría la fertilidad por mecanismos que no tienen que ver con el peso corporal.

En conclusión, las mujeres que realizaron AF la mayor parte de los días de la semana tuvieron 3 veces más riesgo de infertilidad respecto de las mujeres inactivas. Sin embargo, el aumento del riesgo de infertilidad sólo se comprobó en el grupo con la mayor intensidad y frecuencia de AF, comparable a la que realizan los atletas. Es posible que la AF moderada se asocie con pocos cambios o con un efecto levemente positivo sobre la fertilidad. Aunque cualquiera de las observaciones mencionadas deberá ser confirmada en trabajos futuros, los hallazgos en conjunto sugieren que la AF afecta favorablemente la fertilidad, hasta un determinado nivel de intensidad, por encima del cual el efecto comienza a ser deletéreo, afirman por último los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114909

14 - Analizan el Efecto de la Obesidad sobre los Trastornos Menstruales en Mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos

Liou T, Yang J, Hsu M y colaboradores

Fertility and Sterility 92(6):1960-1965, Dic 2009

Se estima que del 5% al 8% de las mujeres jóvenes presentan síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), caracterizado por hiperandrogenismo y anovulación crónica. Las pacientes con SOP también pueden presentar hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y dislipidemia. Por su parte, la obesidad ejercería una influencia adicional sobre la morbilidad asociada con el SOP, independientemente de su efecto negativo sobre la sensibilidad a la insulina, el riesgo de diabetes y el perfil de riesgo cardiovascular. Numerosos trabajos sugirieron la participación de la obesidad en la aparición y en el mantenimiento del SOP; de allí la importancia de corregir dicha anomalía metabólica.

Sin embargo, todavía no se comprenden con exactitud los mecanismos responsables de la interacción entre la obesidad, la resistencia a la insulina y los trastornos endocrinos en las mujeres con SOP. Se sabe que existe una fuerte correlación entre la adiposidad y la gravedad de los síntomas; de hecho, la reducción del peso –aunque moderada– se asocia con la regularización del ciclo menstrual y con mejoría de la fertilidad y de los hallazgos secundarios al hiperandrogenismo. Más aun, por lo general

la obesidad precede a la oligomenorrea y al hiperandrogenismo. Otro estudio realizado recientemente por los autores reveló que las mujeres obesas (con SOP o sin éste) tienen una concentración más alta de testosterona comparadas con aquellas sin obesidad. Además, las pacientes obesas con SOP tuvieron un menor cociente entre los niveles de LH y FSH respecto de las enfermas no obesas con SOP.

El SOP y la obesidad son trastornos complejos en los que participan diversos factores genéticos y ambientales. La mejor comprensión de la interacción entre ambas enfermedades sin duda permitiría optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico, señalan los expertos. El objetivo de la presente investigación fue establecer la influencia de la obesidad sobre los hallazgos clínicos y bioquímicos en las mujeres con SOP.

Se incluyeron pacientes asistidas en la *Reproductive Endocrinology Clinic* de la *Taipei Medical University* entre 2004 y 2007. Se excluyeron las enfermas con otras etiologías, como hiperprolactinemia, hipogonadismo hipogonadotrófico, insuficiencia ovárica prematura, hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing, trastornos uterinos y anomalías cromosómicas. Tampoco se incluyeron las mujeres con menarca menos de 3 años antes, las pacientes de más de 40 años y las enfermas con quistes o tumores de ovarios. La muestra de análisis estuvo integrada por 464 mujeres consecutivas de 27.6 años en promedio (14 a 40 años).

Las participantes aportaron datos sobre sus antecedentes menstruales; se tuvo en cuenta el peso corporal, la talla y la presencia de hirsutismo y acné. Se consideraron los niveles séricos de FSH, LH, prolactina, testosterona e insulina, y la glucemia en ayunas. Se calculó el cociente entre la circunferencia de cintura y de cadera (CCC) y el índice de masa corporal (IMC). Se consideró obesidad cuando el IMC fue igual o superior a 25 kg/m². El intervalo menstrual promedio se calculó a partir del número de ciclos menstruales en los últimos 12 meses. Las participantes fueron sometidas a ecografía pelviana, preferentemente transvaginal, para la detección de los ovarios poliquísticos.

El hirsutismo se clasificó según el método de *Ferriman-Gallwey* modificado (F-Gm); el trastorno se diagnosticó en las mujeres con una puntuación de 6 o mayor. El hiperandrogenismo se definió en presencia de una concentración de testosterona total igual o mayor de 2.98 mmol/l.

Las mujeres se clasificaron según la presencia o ausencia de SOP. Los autores recuerdan que según las recomendaciones de la *European Society for Human Reproduction/American Society of Reproductive Medicine*, el SOP se diagnostica cuando se identifican como mínimo dos de los siguientes trastornos: ovarios poliquísticos morfológicamente (OPM), oligomenorrea o amenorrea (ausencia de menstruación durante 180 días o más) y exceso de andrógenos. Las mujeres sin SOP no tuvieron estos trastornos o sólo presentaron uno de ellos.

El grupo de pacientes sin SOP abarcó 169 mujeres, mientras que el grupo de enfermas con SOP incluyó 295 con al menos dos de las tres manifestaciones mencionadas. Ninguna de las participantes había recibido terapia hormonal durante al menos 2 meses antes del estudio.

Las variables categóricas y continuas se compararon con la prueba de chi cuadrado y con análisis de varianza, respectivamente. Las correlaciones entre el IMC y los valores de testosterona total, F-Gm, intervalo menstrual promedio,

LH y cociente LH/FSH se analizaron con coeficientes de Pearson. Se aplicaron modelos de regresión múltiple para estimar los *odds ratio* (OR) ajustados.

En total se evaluaron 295 mujeres de 26.7 años en promedio que reunían los criterios de SOP. El 93% de ellas (275 de 295) presentaban OPM y el 73% (215 de 295) tenían oligomenorrea o amenorrea. El 78% (230 de 295) presentaban hiperandrogenismo, el 46% (137 de 295) tenían niveles elevados de testosterona total, el 57% (169 de 295) presentaban hiperandrogenismo clínico con hirsutismo o acné, el 28% tenían hirsutismo y el 48%, sólo acné. El grupo control abarcó 169 mujeres sin SOP (no más de uno de los criterios diagnósticos); el 33% de ellas (56 de 169) presentaban OPM, el 8% (14 de 169) tenía amenorrea u oligomenorrea y el 24% (41 de 169) hiperandrogenismo. En el 12% se encontraron niveles altos de testosterona, el 20% presentaba hiperandrogenismo clínico con acné o hirsutismo, el 6% tenía hirsutismo y el 18% acné. El 71% de las 464 pacientes tenían OPM ($n = 331$); el 49% ($n = 229$) oligomenorrea o amenorrea y el 58% ($n = 271$) presentaba hiperandrogenismo. El 35% de las pacientes con OPM tenía obesidad. En el 83% de las mujeres con OPM (275 de 331) se diagnosticó SOP.

Las mujeres obesas con OPM tuvieron una mayor incidencia de SOP respecto de las pacientes sin obesidad (90% frente al 79%; OR de 2.5). Las mujeres obesas con OPM tuvieron un riesgo más alto de presentar hiperandrogenismo bioquímico (52% frente al 30%; OR de 2.5), oligomenorrea (67% comparado con el 44%; OR de 2.6) y amenorrea (11% frente al 5%; OR de 2.6) respecto de las pacientes no obesas con OPM.

Las mujeres obesas con OPM presentaron niveles considerablemente mayores de testosterona total, intervalos menstruales más prolongados y una concentración más baja de LH en suero respecto de las no obesas con OPM. En las enfermas con OPM, el IMC se correlacionó en forma positiva con la testosterona total y con el intervalo menstrual promedio.

El 39% de las pacientes con SOP tenían obesidad. Las mujeres obesas con SOP tuvieron un riesgo más alto de oligomenorrea o amenorrea (88% respecto de 63%; OR de 4.2), oligomenorrea (75% frente al 57%; OR de 2.2), amenorrea (13% comparado con el 6%; OR de 2.3) e hiperandrogenismo bioquímico (61% respecto del 37%; OR de 2.6) comparadas con las pacientes con SOP sin obesidad. Asimismo, las enfermas con obesidad y SOP presentaron niveles sustancialmente mayores de testosterona total, intervalos menstruales más prolongados, concentración sérica más baja de LH y un cociente LH/FSH inferior respecto de las mujeres no obesas con SOP.

Sorprendentemente, las pacientes con obesidad y SOP tuvieron con menor frecuencia acné respecto de las mujeres no obesas (38% frente al 54%; OR de 0.5). En las pacientes con SOP, el IMC se correlacionó positivamente con la testosterona total y con el intervalo menstrual promedio, y en forma negativa con la concentración sérica de LH.

El SOP se caracteriza por la presencia de trastornos reproductivos y metabólicos. La obesidad es una de las anormalidades más comunes en las pacientes con SOP, con una frecuencia del 40% al 50%. La presencia de OPM es un criterio ecográfico utilizado en la definición del síndrome; incluye el volumen de los ovarios (más de 7 ml) y

el número de folículos (12 o más en cualquier ovario, de 2 a 9 mm de diámetro). En el presente estudio, la gran mayoría de las pacientes con diagnóstico de SOP tuvo ovarios poliquísticos, de modo tal que estas enfermas deben ser correctamente evaluadas para descartar disfunción ovulatoria o hiperandrogenismo. Las mujeres con OPM y obesidad tuvieron un riesgo más elevado de presentar SOP y una incidencia más alta de oligomenorrea, amenorrea e hiperandrogenismo bioquímico comparadas con aquellas con OPM sin obesidad. Más aun, las pacientes obesas con OPM presentaron niveles significativamente más altos de testosterona en suero, intervalos menstruales más prolongados y niveles más bajos de LH.

Se constató una correlación significativa positiva entre el IMC y el intervalo menstrual; además, se observó una asociación positiva entre la testosterona total y el IMC, independientemente de que las pacientes presentaran SOP o no.

Llamativamente, la prevalencia de hirsutismo o acné entre las mujeres obesas con SOP fue significativamente más baja respecto de la registrada en las mujeres sin obesidad; el hirsutismo, añaden los expertos, se considera el marcador clínico más importante del hiperandrogenismo. Más aun, los hallazgos no indican diferencias en la prevalencia de hirsutismo entre las mujeres obesas con SOP y las pacientes delgadas, a pesar de que las primeras tienen niveles más altos de testosterona. Asimismo, las enfermas con SOP y obesidad tuvieron significativamente menos acné que las mujeres no obesas. En opinión de los expertos, es posible que otros factores modifiquen la expresión clínica del hiperandrogenismo en las pacientes con SOP y obesidad, especialmente en relación con el acné. Dado que el presente estudio se llevó a cabo en mujeres de Asia, los resultados en otras poblaciones podrían ser diferentes, añaden los autores.

Los resultados globales de la investigación indican que las mujeres con obesidad y con OPM tienen con mayor frecuencia SOP respecto de las pacientes sin obesidad. Las enfermas con obesidad y SOP, más frecuentemente presentan disfunción ovulatoria e hiperandrogenismo bioquímico comparadas con las mujeres con SOP no obesas. Por último, si bien las pacientes con SOP y obesidad tuvieron niveles más altos de testosterona en suero, la prevalencia de acné o de hirsutismo no fue mayor.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/114949

15 - Identifican Nuevos Biomarcadores de Endometriosis mediante Técnicas de Proteómica

Jing J, Qiao Y, Wang X y colaboradores

Fertility and Sterility 92(4):1221-1227, Oct 2009

La endometriosis es una enfermedad ginecológica frecuente, definida como la presencia y crecimiento de tejido endometrial fuera del útero. Esta afección se asocia con una prevalencia del 15% en las mujeres en edad fértil y se caracteriza por dismenorrea e infertilidad. El diagnóstico de endometriosis se realiza sobre la base de la identificación histológica de glándulas y estroma del endometrio en muestras de tejido obtenidas por medio de técnicas invasivas. En la actualidad no se dispone de métodos no

invasivos confiables para el reconocimiento de la endometriosis, ya que, si bien la determinación de los niveles circulantes de CA-125 es un parámetro de uso frecuente, este biomarcador resulta más útil para excluir la presencia de neoplasias o para detectar la recurrencia de la enfermedad.

Recientemente se describió una técnica de proteómica para la identificación de marcadores proteicos en diversas enfermedades. Este método, denominado espectrometría de masas en «tiempo de vuelo» mediante desorción e ionización por láser de superficie (*surface enhanced laser desorption ionization time of flight mass spectrometry* [SELDI-TOF-MS]), se ha implementado con éxito para la detección de otras enfermedades. En este estudio, los investigadores se propusieron la evaluación de potenciales biomarcadores para la endometriosis por medio de esta técnica.

Participaron 59 mujeres con diagnóstico confirmado de endometriosis mediante la evaluación por laparoscopia y examen histológico. Todas las participantes tenían entre 22 y 48 años y se caracterizaban por ciclos menstruales normales. En esta cohorte (grupo de endometriosis [GE]) se identificaron 9 casos en estadio I, 20 mujeres en estadio II, 14 en estadio III y otras 16 en estadio IV. Se consideraron además otras dos cohortes: un grupo sin endometriosis, integrado por 13 mujeres con tumores ováricos benignos y 18 pacientes con miomas, y un grupo conformado por 30 voluntarias sanas. Ambas cohortes se consideraron como grupo de control (GC, $n = 61$).

En una primera fase de esta evaluación, se compararon los niveles máximos del perfil de proteínas entre las integrantes del GC y del GE, con el diseño de un algoritmo de clasificación y regresión. En una segunda etapa, se caracterizó la eficacia de este modelo por medio del análisis de su sensibilidad y especificidad. Asimismo, se seleccionó al azar un subgrupo de 29 miembros del GE sin tratamientos posoperatorios para el monitoreo de los potenciales cambios en la concentración de estos biomarcadores tras la cirugía laparoscópica.

A tal fin, se obtuvieron de todas las participantes muestras de sangre en el día previo a la cirugía y después de 4 a 5 semanas de la realización del procedimiento quirúrgico. Se emplearon 4 tipos de micromatrices proteínicas (*chips*), cuyos resultados fueron procesados mediante espectroscopia de masa con un intervalo de optimización entre 2 000 y 20 000 daltons. Paralelamente se midieron los niveles circulantes de CA-125 mediante quimioinmunoensayo.

Los datos reunidos se analizaron con pruebas estadísticas específicas y se definió como significativo un valor de $p < 0.05$. De acuerdo con el control de calidad, los coeficientes de varianza para cada ensayo y entre los diversos ensayos se calcularon en 1.1% y 1.6%, en orden respectivo.

Se identificaron un total de 98 valores máximos en el intervalo propuesto de 2 000 a 20 000 dalton y se destacaron 34 niveles máximos de proteínas con una diferencia significativa entre las integrantes del GE y del GC ($p < 0.05$).

Dos de esas proteínas, con respectivos tamaños de 5 830 Da y 8 865 Da, fueron seleccionadas por el soporte lógico informático para el algoritmo diagnóstico de endometriosis. Ambas proteínas se encontraban reguladas en aumento en las pacientes del GE, con una sensibilidad de 89.66% y una especificidad del 96.67% de acuerdo con el modelo aplicado de la primera fase del ensayo.

La evaluación de estos resultados en forma enmascarada durante la segunda etapa del análisis permitió comprobar en

30 miembros del GE y en 31 integrantes del GC niveles de sensibilidad del 86.67%, con una especificidad estimada en 96.77%.

Por otra parte, los expertos mencionan que, para un nivel umbral de 16.3 U/ml, la sensibilidad y la especificidad del CA-125 para el diagnóstico de endometriosis se calculó en 43.33% y 80.64%. Por lo tanto, la sensibilidad de este método era significativamente menor que la calculada para los nuevos biomarcadores proteicos ($p < 0.001$). Si bien la especificidad también resultó menor, esta diferencia no alcanzó niveles de significación estadística. En otro orden, mediante la prueba de correlación de Spearman no se demostró la existencia de correlaciones entre los niveles circulantes de CA-125 y la proteína de 5 830 Da ($p = 0.249$) o la proteína de 8 865 Da ($p = 0.452$).

También se identificaron diferencias entre las masas de 30 proteínas de acuerdo con los niveles medidos antes de la cirugía y después del procedimiento quirúrgico ($p < 0.05$). Acotan que el contenido de proteínas séricas en el grupo de pacientes con endometriosis preoperatoria para un cociente masa/carga de 5 830 fue significativamente más elevado que en aquellas con endometriosis posoperatoria. Los respectivos valores máximos de intensidad se calcularon en 10.593 ± 5.458 y 1.891 ± 1.019 ($p < 0.001$). Las tasas de sensibilidad y especificidad de esta determinación se estimaron en 89.65% y 100%, en el mismo orden. Se destaca la ausencia de valores máximos de la proteína de 5 830 Da en las voluntarias sanas.

Se menciona además que los contenidos preoperatorios de proteínas séricas en las mujeres con endometriosis en niveles de cociente masa/carga de 5 830 y 8 865 fueron significativamente más elevados que en las voluntarias sanas y en las pacientes con endometriosis en el período posoperatorio. Se verificó una tendencia al incremento para ambos umbrales de cociente masa/carga entre los estadios I y IV, si bien no se reconocieron diferencias entre los estadios I y II, por un lado, y los estadios III y IV, por el otro.

Si bien la laparoscopia constituye el método de elección para el diagnóstico de la endometriosis, su costo elevado y su invasividad motivaron la investigación acerca de técnicas precisas y no invasivas para efectuar el diagnóstico de esta enfermedad. Si bien se dispone de la determinación de CA-125 y de algunas citoquinas, estos métodos no se asocian con índices elevados de sensibilidad y especificidad. Los actuales conocimientos en proteómica posibilitan la identificación de biomarcadores proteicos específicos para numerosas enfermedades.

La SELDI-TOF-MS consiste en la asociación de micromatrices proteicas, analizadores de masas y un soporte bioinformático. Esta técnica se vincula con la caracterización de proteínas para la definición de perfiles proteicos con numerosas ventajas metodológicas. En el presente modelo se identificaron dos potenciales marcadores con una sensibilidad de 86.67% y una especificidad de 96.77%, por lo cual parecen constituir parámetros significativamente más precisos que el CA-125. Los niveles de estas proteínas no se correlacionaron de modo significativo con la concentración de CA-125.

Los contenidos séricos de estas proteínas en la etapa preoperatoria de las mujeres con endometriosis fueron significativamente superiores a los de las voluntarias sanas y a los de las mujeres en la etapa posoperatoria de la enfermedad cuando se seleccionaron como umbrales los cocientes masa/carga de 5 830 y 8 865. De todos modos, no se verificaron diferencias entre los contenidos proteicos de las voluntarias sanas y los de las mujeres en el período posquirúrgico.

Asimismo, se comprobó una tendencia a presentar un mayor nivel de contenido de proteínas para ambos cocientes en función de los estadios de la enfermedad. La suma de estos resultados permite suponer que estas dos proteínas podrían constituir nuevos biomarcadores relacionados con la endometriosis.

Los autores manifiestan que, durante la laparoscopia, se intenta la remoción de la totalidad del tejido afectado mediante el uso de láser, si bien esta estrategia no siempre es posible en los casos de endometriosis infiltrativa a nivel retroperitoneal, rectal o vesical. De acuerdo con los datos obtenidos, la proteína de 5 830 Da podría contribuir a la diferenciación del estadio en condiciones preoperatorias y posquirúrgicas. Las concentraciones de esta molécula disminuyeron de modo acentuado después de la laparoscopia, hasta alcanzar niveles similares a los de las mujeres sin endometriosis. De este modo, se presume que la concentración de esta proteína puede asociarse con la presencia o la ausencia de la enfermedad, así como el pronóstico de esta afección.

Los expertos aseguran que se identificaron nuevos biomarcadores proteicos en el suero de pacientes con endometriosis mediante la técnica SELDI-TOF-MS. En este contexto, concluyen que en futuros estudios deberá intentarse la extrapolación de estos resultados en la definición de pruebas no invasivas para el diagnóstico de la enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114968

16 - Dilatación Cervical en la Cesárea Previa como Predictor del Parto Vaginal Subsiguiente Exitoso

Young Kwon J, Sung Jo Y, Lee Y y colaboradores

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
22(11):1057-1062, Nov 2009

El parto vaginal después de la cesárea previa (PVDC) disminuyó en la última década debido al riesgo de rotura uterina comunicado en publicaciones recientes. Sin embargo, destacan que las morbilidades asociadas con el PVDC son muy raras, con tasas inferiores al 1%. Entre los factores identificados como predictores de un intento exitoso de PVDC se encuentra el parto vaginal previo y la seguridad fue mayor en aquellas mujeres con intentos exitosos de trabajo de parto después de la cesárea anterior. La hipótesis de los autores es que el PVDC puede estar asociado, al menos en parte, con la progresión del trabajo de parto en el embarazo anterior. Al respecto, señalan que pocos estudios mencionaron el papel de la dilatación cervical, que es el indicador más importante de progresión del trabajo de parto, y los resultados fueron controvertidos. Como limitación de esos estudios se destaca el escaso número de pacientes y que sólo se incluyeron las cesáreas por distocia.

En esta investigación se analizaron los parámetros que pueden predecir un intento exitoso de PVDC, con interés especial en las condiciones de la cesárea anterior, como la

progresión del trabajo de parto y las indicaciones de cesárea. Según los autores, éste es el primer estudio en evaluar el impacto de la dilatación cervical máxima alcanzada durante el trabajo de parto previo a la cesárea anterior sobre el PVDC.


El estudio se realizó entre enero de 2000 y febrero de 2008. El presente análisis incluyó a las mujeres con un embarazo único de al menos 37 semanas con trabajo de parto espontáneo y antecedentes de una cesárea anterior. De las historias clínicas se obtuvieron los datos sobre las variables maternas como edad, peso, estatura y antecedentes obstétricos como la cesárea anterior, sus indicaciones y la dilatación cervical máxima alcanzada antes de la cesárea. Las indicaciones recurrentes de cesárea fueron la desproporción feto-pelviana y la falta de progresión del trabajo de parto; mientras que las indicaciones no recurrentes fueron presentación anormal, bienestar del feto, cesárea electiva, macrosomía, placenta previa, desprendimiento placentario y fracaso en la inducción. Los factores relacionados con el embarazo actual comprendieron: peso de nacimiento, edad gestacional, estimulación con oxitocina o uso de anestesia epidural.

El análisis de los datos se realizó con la prueba de la *t* de Student para las variables continuas y con la de *chi* cuadrado para las categóricas. Se compararon los datos demográficos y obstétricos entre las mujeres con un PVDC llevado a cabo con éxito comparado con aquellas en las que no pudo lograrse. Para determinar los predictores independientes de un PVDC exitoso, las variables significativas en el análisis univariado se incorporaron en un análisis multivariado con un modelo de regresión logística; se calcularon los *odds ratio* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC). Se consideró significativo un valor de *p* inferior a 0.05.

Entre 2000 y 2008, de 4 024 mujeres con cesárea anterior, 1 406 (34.9%) tuvieron un intento de trabajo de parto y 1 152 (81.9%) lograron un PVDC exitoso. De las 1 406 mujeres con intento de trabajo de parto, 154 se excluyeron por tener antecedentes de un parto vaginal o más de una cesárea, 32 por una edad gestacional inferior a 36 semanas y 72 por inducción del trabajo de parto. Se incluyeron en el análisis, 1 148 mujeres con embarazo único, de las cuales 956 (83.3%) lograron un PVDC y 192 (16.7%) tuvieron un trabajo de parto fallido. Sólo 159 mujeres (13.9%) recibieron estimulación con oxitocina; mientras que las restantes 989 (86.1%) tuvieron un trabajo de parto espontáneo. Se utilizó anestesia epidural en 136 embarazadas (11.8%).

De las 1 139 mujeres en las cuales se contó con datos sobre las indicaciones de la cesárea anterior, 751 (65.9%) tuvieron una indicación no recurrente y 388 (34.1%) una indicación recurrente. La proporción de indicaciones no recurrentes con respecto a las recurrentes de cesárea en los intentos de PVDC fue de 1.94.

En el análisis univariado, las mujeres sin obesidad (índice de masa corporal de 29 o menos) ($p = 0.009$), el peso de nacimiento de 4 kg o menos ($p < 0.001$), el trabajo de parto espontáneo sin estimulación con oxitocina ($p = 0.009$), las indicaciones no recurrentes de cesárea anterior ($p = 0.008$) se asociaron significativamente con un PVDC exitoso. En el análisis multivariado de regresión logística, el peso de nacimiento de 4 kg o menos (OR 2.87, IC 1.56-5.34, $p = 0.001$), las indicaciones no recurrentes de cesárea anterior (OR 1.29, IC 1.10-1.52, $p = 0.002$) y el trabajo de parto espontáneo sin estimulación con oxitocina (OR 1.34, IC 1.10-1.65, $p = 0.005$) se identificaron como predictores independientes de un intento de trabajo de parto exitoso. Las tasas de PVDC se valoraron nuevamente según las

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

indicaciones previas de la cesárea. Las mujeres sin indicaciones recurrentes de cesárea, con una dilatación cervical previa de 8 cm o más tuvieron más probabilidad de tener un PVDC que aquellas con una dilatación inferior ($p = 0.027$). En el análisis multivariado, una dilatación cervical máxima de 8 cm o más en la cesárea anterior (OR 1.55, IC 1.01-2.38, $p = 0.046$) y un peso de nacimiento de 4 kg o menos (OR 3.16, IC 0.15-6.72, $p = 0.003$) fueron factores independientes de PVDC exitoso en el grupo de indicaciones no recurrentes de cesárea. En cambio, el grado de dilatación cervical durante el trabajo de parto no influyó significativamente sobre el trabajo de parto subsiguiente en las mujeres con indicaciones recurrentes de cesárea.

Sólo el peso de nacimiento de 4 kg o menos (OR 3.01, IC 1.07-8.42, $p = 0.036$) y el trabajo de parto espontáneo sin estimulación con oxitocina (OR 1.43, IC 1.07-2.01, $p = 0.04$) fueron predictores independientes de PVDC exitoso en el grupo con indicaciones recurrentes.

Las mujeres que lograron una dilatación cervical de 8 cm o más y tuvieron una cesárea anterior por indicaciones no recurrentes tuvieron la mayor probabilidad de un PVDC, con una tasa de éxito del 93.1%; mientras que el grado de dilatación previa en las mujeres con indicaciones recurrentes de cesárea no influyó sobre el PVDC. En general, las mujeres con indicaciones recurrentes de cesárea tuvieron una tasa más elevada de PVDC fallido en comparación con aquellas con indicaciones no recurrentes, independientemente de la dilatación cervical previa.

Comentan los autores que pocas investigaciones acerca de los factores obstétricos que influyen sobre el PVDC evaluaron la progresión del trabajo de parto durante la cesárea anterior como un factor predictivo y que cuando se realizó se basó solamente en las mujeres con cesárea por distocia. Por ello, consideraron pertinente analizar la progresión del trabajo de parto en la cesárea anterior en toda mujer en la que se considera el intento de un PVDC. Señalan que los resultados obtenidos confirman los de las investigaciones previas acerca una mayor probabilidad de éxito del PVDC en las mujeres sin indicaciones recurrentes de cesárea comparadas con aquellas con indicaciones recurrentes.

Específicamente, esta investigación demostró que la progresión del trabajo de parto con una dilatación cervical de 8 cm o más antes de la cesárea es uno de los predictores positivos más significativos de PVDC exitoso. Especulan que las mujeres que tuvieron progresión del trabajo de parto hasta la dilatación máxima durante el embarazo anterior, aunque culminase en una cesárea, pueden tener ventajas en el trabajo de parto y el parto durante la próxima gestación. Al respecto, la tasa de éxito del PVDC en las mujeres sin indicaciones recurrentes de cesárea que alcanzaron una dilatación cervical de 8 cm o más en la cesárea anterior fue elevada, de hasta el 93%.

Estos valores no fueron inferiores a las tasas de éxito del PVDC en las mujeres con parto vaginal previo antes o después de la cesárea, con cifras informadas entre el 85% al 95%; lo cual indica que el efecto del trabajo de parto avanzado puede ser un predictor de PVDC exitoso tan sólido como el parto vaginal previo. Por el contrario, en los casos de indicaciones recurrentes de cesárea como la distocia, la dilatación cervical alcanzada antes de la cesárea no influyó sobre el éxito del PVDC.

La distocia se informó como la causa más común de fracaso del PVDC en las mujeres con antecedentes de cesárea por distocia, probablemente debido a la influencia de otros factores subyacentes más que al grado de

dilatación cervical. En esta investigación se identificaron otras variables obstétricas como el peso de nacimiento superior a los 4 kg y la estimulación con oxitocina como determinantes negativos del intento de trabajo de parto. El peso de nacimiento elevado es la causa principal de desproporción feto-pelviana.

En conclusión, las mujeres con cesárea anterior por una indicación no recurrente que alcanzaron una dilatación cervical de 8 cm o más, tuvieron la mayor probabilidad de lograr un PVDC exitoso y se las debe alentar a tener un trabajo de parto en el embarazo siguiente. La progresión del parto en la cesárea previa puede ser un indicador valioso de PVDC exitoso en aquellas mujeres sin indicación recurrente de cesárea y debe incluirse como parte del asesoramiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/114927

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	¿Cuál es el mecanismo por el cual la baja concentración de PAPP-A parece relacionarse con una mayor probabilidad de hipertensión gestacional?	A) Un incremento indirecto de la glucemia. B) Un estado de hipercortisolismo negativo. C) Una placentación inadecuada. D) Todas son correctas.
2	¿Cuál de estas afirmaciones relacionadas con la pesquisa ecográfica de las pacientes con riesgo de parto prematuro es correcta?	A) El hallazgo de un cuello uterino agrandado es indicación de cerclaje. B) La presencia de un cuello uterino corto no es un parámetro confiable para indicar un cerclaje. C) La ecografía se encuentra contraindicada ante sospecha de cuello uterino corto. D) Ninguna es correcta.
3	¿Para cuál de estas variables se ha descrito una correlación con el antecedente de hipertensión gestacional?	A) Para la presencia de calcificaciones coronarias. B) Para la extensión de las calcificaciones coronarias. C) Ambas son correctas. D) Ninguna es correcta.
4	¿Cuál de estos mecanismos forma parte de los efectos antiandrogénicos de la clormadinona, la ciproterona y el dienogest?	A) El incremento de los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales. B) La pinocitosis de los receptores androgénicos. C) La menor conversión de testosterona a 5-alfa-dihidrotestosterona por inhibición de la 5-alfa-reductasa. D) Todas son correctas.
5	¿En qué casos se recomienda la histerectomía en las mujeres con neoplasia intraepitelial cervical residual?	A) No está recomendada. B) En las mujeres con márgenes quirúrgicos incompletos que no desean preservar la fertilidad. C) Siempre. D) Si persiste luego de una segunda conización.
6	¿Cuál de los siguientes factores dependientes de la paciente puede limitar la precisión del examen pelviano para la estadificación del cáncer cervical?	A) La obesidad. B) La ansiedad. C) La presencia de lesiones inflamatorias. D) Todas son correctas.
7	¿Qué factores se asocian con un mejor cumplimiento de la indicación de mamografía, entre las mujeres hispánicas?	A) La edad. B) El antecedente familiar de cáncer de mama. C) La utilización de antiinflamatorios no esteroides y de terapia hormonal de reemplazo. D) Todos ellos.
8	¿Qué relación existe entre los niveles de estradiol y el fenotipo del cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas?	A) Los niveles elevados se asocian con un fenotipo mucho más agresivo. B) Los niveles elevados se asocian con un fenotipo más agresivo. C) Los niveles elevados se asocian con un fenotipo menos agresivo. D) Depende de la edad de las pacientes.
9	¿Cuál es el tipo de dolor asociado con la endometriosis que presenta la mejor respuesta al uso posoperatorio de anticonceptivos orales?	A) Dispareunia. B) Dolor pelviano crónico. C) Dismenorrea. D) Todos responden por igual.



1980-2010
30 aniversario

**Ahora,
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,
nuestro castellano la garantía.**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

www.siic.info

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentación	Clave
1	Una placentación inadecuada.	La hipertensión gestacional parece desencadenarse por anomalías en la invasión trofoblástica de las arterias espiraladas maternas. Los bajos niveles circulantes de PAPP-A podrían representar un marcador de placentación inadecuada con mayor tendencia a la hipertensión gestacional.	C
2	La presencia de un cuello uterino corto no es un parámetro confiable para indicar un cerclaje.	El diagnóstico ecográfico de un cuello uterino corto no parece constituir un parámetro confiable para determinar la indicación de cerclaje en todas las embarazadas con riesgo de parto prematuro.	B
3	Ambas son correctas.	El antecedente de hipertensión gestacional se asocia con la presencia y la extensión de las calcificaciones coronarias, en forma independiente de los parámetros vinculados con la función renal.	C
4	La menor conversión de testosterona a 5-alfa-dihidrotestosterona por inhibición de la 5-alfa-reductasa.	La clormadinona, la ciproterona y el dienogest se consideran progestágenos antiandrogénicos de elevada potencia. Aunque su principal mecanismo de acción es la inhibición de los receptores de andrógenos, se ha descrito una menor conversión periférica de testosterona a 5-alfa-dihidrotestosterona por inhibición de la 5-alfa-reductasa.	C
5	En las mujeres con márgenes quirúrgicos incompletos que no desean preservar la fertilidad.	La resección incompleta de la displasia cervical conlleva un riesgo de carcinoma cervical oculto. Por ende, se recomienda la histerectomía en las mujeres con márgenes quirúrgicos incompletos en las cuales la fertilidad ya no es un problema a considerar.	B
6	Todas son correctas	Todas las opciones mencionadas pueden contribuir a la imprecisión del examen pelviano, por lo que la estadificación del cáncer cervical pasible de tratamiento quirúrgico debiera considerar los hallazgos patológicos para definir las conductas posoperatorias.	D
7	Todos ellos.	Estos son algunos de los factores que contribuyen en la adhesión de las mujeres hispanicas a la recomendación de realizar mamografías seriadas.	D
8	Los niveles elevados se asocian con un fenotipo menos agresivo.	La mayor concentración de estradiol en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama se asocia con hallazgos moleculares que reflejan un fenotipo tumoral menos agresivo.	C
9	Dismenorrea.	El uso continuo o cíclico de anticonceptivos orales reduce la recurrencia de la dismenorrea, a partir de los 6 y 18 meses de tratamiento respectivamente.	C