

## Actualizaciones

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Actualizaciones tienen una extensión promedio de dos páginas.

### 1 - Células Pluripotenciales Embrionarias Humanas: Investigación, Ética y Políticas

De Pert G y Mummery C

Inst. for Bioethics, University of Maastrich, Países Bajos

[*Human Embryonic Stem Cells: Research, Ethics and Policy*]

*Human Reproduction* 18(4):672-682, 2003

---

*El uso de células pluripotenciales embrionarias humanas para el tratamiento de enfermedades conlleva numerosos cuestionamientos éticos y morales.*

---

Las células pluripotenciales embrionarias humanas (CPEH) podrían curar una amplia variedad de patologías, al reemplazar las células defectuosas mediante trasplante. Por otro lado, la utilización de CPEH genera controversias éticas, dado que aquéllas provienen de embriones humanos preimplantación. La mayoría de las líneas celulares de CPEH provinieron de embriones descartados de fertilizaciones *in vitro* (FIV), pero la creación específica de embriones para la obtención de dichas células es motivo de discusión. La variante más controvertida es la transferencia del núcleo de una célula somática de un paciente a un oocito enucleado (huevo no fertilizado) para producir CPEH genéticamente idénticas a las del paciente para trasplantes autólogos (clonación «terapéutica») que no sufrirán rechazo tisular.

#### ¿Qué son las células embrionarias pluripotenciales?

Se trata de células primitivas con capacidad para dividirse y producir más células pluripotenciales idénticas, o para especializarse y formar células específicas de tejidos somáticos. Así es como se distinguen dos tipos de células pluripotenciales: las células embrionarias, que sólo pueden provenir de embriones preimplantación, y que poseen la capacidad de formar células de todos los tejidos de un organismo adulto (pluripotenciales), y las células pluripotenciales «adultas», que se encuentran en una variedad de tejidos fetales y luego del nacimiento, y son más especializadas («multipotentes»), ya que cumplen funciones de reemplazo y reparación tisulares.

Las CPEH derivan del macizo celular interno (MCI) del blastocisto; pueden formar todo tipo de tejidos somáticos, pero no pueden formar todos los demás tejidos «extraembrionarios» necesarios para el desarrollo de un individuo completo. Por ello, son diferentes de las células «totipotenciales» del oocito fertilizado y las células de las blastómeras que provienen de las primeras divisiones. Las CPEH son inmortales, y expresan altos niveles del gen de la telomerasa, que asegura que los telómeros terminales de los cromosomas sean retenidos en cada división celular, y que las células no padezcan senescencia. Las únicas otras con pluripotencialidad similar son las células germinales embrionarias, que derivan de las primordiales que formarán los gametos.

Ciertos tejidos adultos almacenan células pluripotenciales, como el cerebro, músculo esquelético, médula ósea y sangre de cordón umbilical. Estas células, que se originan en una capa germinal, pueden formar una variedad de otros derivados de la misma capa (por ejemplo, médula ósea-a-músculo, dentro de la línea mesodérmica), o diferenciarse hacia derivados de otra capa (por ejemplo, médula ósea-a-cerebro, entre las líneas mesodérmica y ectodérmica).

#### Aplicaciones potenciales para las CPEH y «estado del arte»

Las CPEH podrían utilizarse para explicar los abortos tempranos y el envejecimiento embrionario; también permitirían investigar los posibles efectos tóxicos de nuevas drogas sobre las células embrionarias tempranas. No obstante, el uso potencial más importante de éstas es el trasplante médico (terapias de reemplazo celular), que sería de utilidad para tratar patologías originadas en la pérdida celular física o funcional. Sin embargo, la terapia celular no tendrá amplia aplicación en el corto plazo.

Existen varias fuentes potenciales de CPEH, pero la más innovadora sería su creación mediante la «transferencia nuclear» («clonación terapéutica»). Esta opción ofrecería ventajas médicas, ya que el ADN nuclear de las células deriva de una célula somática del paciente que recibirá el trasplante, reduciendo las posibilidades de rechazo; el oocito no es fertilizado, pero recibe los genomas materno y paterno, y el núcleo de la célula donante.

#### ¿Pueden las CPEH considerarse equivalentes a embriones?

El MCI, fuente de CPEH, es el precursor del embrión, pero no posee por sí solo el potencial de desarrollar un feto, dado que las células trofoblásticas y el endodermo extraembrionario están ausentes. Por ello, el MCI podría ser considerado como un embrión «no viable».

#### ¿Son las células del MCI líneas celulares o embriones no viables?

Cuando las células del MCI comienzan a crecer en cultivos, el MCI se desintegra. El desarrollo del MCI hasta un embrión sólo es posible si se lo recubre de suficiente cantidad de células trofoblásticas.

#### Embriones sobrantes de FIV como fuente de CPEH: Aspectos éticos

Para algunos, el embrión humano temprano no es sinónimo de persona; al trasplantar células que contienen su ADN a un nuevo individuo, el embrión no sería sacrificado, sino que ganarían genes el propio embrión y el receptor del trasplante.

Existirían al menos tres alternativas al trasplante celular de CPEH: el xenotrasplante, las células germinales embrionarias humanas y las germinales adultas. El xenotrasplante implica riesgos de infecciones cruzadas entre especies y conlleva como interrogante ético si es razonable matar animales para producir trasplantes.

El uso de células germinales embrionarias humanas provenientes de germinales primordiales de fetos muertos parece más aceptable moralmente que el uso instrumental de embriones preimplantación. Sin embargo, las germinales embrionarias humanas son difíciles de cultivar, y podrían

sufrir programaciones anormales en los medios de cultivo.

Las células MAP de médula ósea son accesibles y su recolección es relativamente no destructiva para los tejidos circundantes; 1/10<sup>8</sup> de estas células poseen capacidad de formar poblaciones celulares nerviosas, musculares o de otros tipos. Una sola célula pluripotencial hematopoyética puede poblar una variedad de tejidos cuando es inyectada en ratones letalmente irradiados o en embriones en estadio de blastocito para generar embriones quiméricos. Sin embargo, existen peligros potenciales al utilizar células que han sido cultivadas por largos períodos para trasplante y, pese a que las células MAP parecen poseer cromosomas normales, es importante establecer que las vías que gobiernan la proliferación celular permanecen inalteradas, lo que también es verdad para las CPEH.

### Clonado terapéutico

Se ha propuesto que el término «clonación» sea reservado para el clonado reproductivo, y «trasplante nuclear» se utilice para la producción de células pluripotenciales.

Algunos piensan que, si es aceptable crear embriones para ser utilizados en reproducción asistida, sería inconcebible rechazar la clonación terapéutica. Otros consideran que esta última conducirá inevitablemente a la clonación reproductiva. La creación de embriones mediante el clonado de células pluripotenciales podría en el largo plazo justificar la iniciación del embarazo de estos embriones, y su uso para generar suficiente cantidad de células del tipo requerido para un trasplante; el embarazo podría ser interrumpido cuando se encuentre en el momento apropiado del desarrollo. En términos de aceptabilidad moral, mucha gente consideraría el embarazo y el aborto para trasplantes más difíciles de justificar que la creación de embriones preimplantación para su uso instrumental *in vitro*.

El clonado terapéutico sería sólo moralmente aceptable si no existen buenas alternativas. Sin embargo, esta técnica no tiene perspectivas de viabilidad a corto plazo. Además de las dificultades técnicas insolubles con la transferencia nuclear a los oocitos humanos, se necesita aún mucha investigación básica para determinar si la diferenciación de las CPEH puede ser controlada, y si puede generarse suficiente número de células para revestir utilidad terapéutica.

Por el momento, las posibles alternativas incluirían el uso de células adultas tanto pluripotenciales como diferenciadas y el uso opcional de embriones descartados, bancos de embriones, híbridos o partenotas.

El tejido adulto es fuente potencial de dos alternativas: células pluripotenciales que pueden ser inducidas para transdiferenciarse mediante señales extracelulares, y células somáticas (núcleo) que requieren señales directas de programación. Pueden desarrollarse nuevos métodos para la reprogramación directa de los núcleos somáticos, que no requieran transferencia nuclear al citoplasma del oocito. Ejemplos actuales de esta área de estudio incluyen los híbridos celulares derivados de la fusión de CPEH con células pluripotenciales somáticas o adultas. El último propósito de esta investigación en el contexto de la terapia de trasplante celular sería la reprogramación nuclear químicamente inducida en tubos de ensayo hasta lograr el tipo celular requerido, obviando la necesidad de clonado terapéutico. Esto hizo posible efectuar la programación directa de fibroblastos a células nerviosas y células T en cultivos mediante su permeabilización temporal para permitirles elaborar extractos de células neurales y células T. En este sentido, el clonado terapéutico podría ser tal vez una opción temporal, ya que sería reemplazado por la alternativa de la reprogramación directa.

### Uso óptimo de embriones descartados

Podría considerarse la generación de un banco de líneas celulares pluripotenciales de embriones humanos con un amplio espectro de genotipos para poder ofrecer un razonable pareado tisular para cada paciente que requiera trasplantes celulares. El número de líneas celulares independientes requerido podría variar desde pocos cientos a varios miles. Sin embargo, aun un correcto planeamiento tisular entre donante y receptor requiere de terapia inmunosupresora, la cual puede ejercer efectos adversos a largo plazo sobre los pacientes, incluido el riesgo de carcinogénesis.

Los pacientes que reciben trasplantes de médula ósea son más inmunotolerantes a otros trasplantes de tejidos del mismo donante, lo cual sugiere que la inmunotolerancia puede también ser inducida por una inyección inicial de células hematopoyéticas derivadas de CPEH, seguidas por el tipo celular de interés derivado de la misma línea de CPEH. Así el trasplante podría tolerarse sin ser genéticamente idéntico, por lo que se necesitarían dosis menores de inmunosupresores.

Una terapia alternativa podría ser el trasplante del núcleo somático de un paciente a un oocito animal enucleado. Sin embargo, no hay evidencia científica acerca de su factibilidad. Existen diferencias polimórficas entre especies en cuanto al ADN mitocondrial que pueden hacer que el cigoto reconstruido sea inviable o propenso a anomalías del desarrollo.

Una segunda opción podría ser la generación de embriones partenogénicos a través del aislamiento de líneas de CPEH. Así, un oocito no fertilizado (haploide) podría tratarse químicamente hasta que se torne diploide, con dos grupos idénticos de cromosomas maternos. Estos embriones uniparentales son ginogénicos, y nunca terminan en fetos viables, por no poder generar tejidos extraembrionarios.

### Conclusiones y recomendaciones

La investigación con CPEH presenta muchas preguntas y aspectos desconocidos. El tema ético central es que la situación moral del embrión preimplantación es relativamente pobre, y que el uso instrumental de estos embriones podría estar moralmente justificado bajo ciertas circunstancias. La situación moral de los embriones no viables preimplantación es menor que la situación moral de los viables. La investigación paralela en métodos alternativos es importante y requiere mayor apoyo. La investigación con CPEH puede proveer un importante ímpetu en este contexto.

La diferencia moral entre investigación con embriones descartados, y la creación de embriones para investigación es sólo cuestión de grado, y la completa prohibición para crear embriones para su uso instrumental en investigación es moralmente injustificada. La prohibición categórica de investigar sobre el clonado terapéutico humano no se justifica, pese a que la creación de embriones por clonado para aislamiento de CPEH es aún prematura. La necesaria investigación puede ser llevada a cabo actualmente utilizando embriones animales o humanos sobrantes de FIV.

Debería estimularse la investigación de alternativas potenciales para el clonado terapéutico que no requieran embriones humanos o que utilicen sólo embriones descartados.

La prohibición del trasplante de núcleos somáticos humanos a oocitos animales como variante del clonado terapéutico es prematura y moralmente justificada.

La cuestión acerca de si el clonado terapéutico debería ser permitido se hace más acuciante si la investigación con embriones descartados sugiere que es factible obtener trasplantes útiles obtenidos *in vitro* a partir de CPEH.

## 2 - El Papel de las Hormonas y Tratamientos Hormonales para el Síndrome Premenstrual

Bäckström T, Andreen L, Birzniece V y colaboradores

Department of Clinical Sciences, Obstetrics and Gynecology, Umeå University, Umeå, Suecia

[*The Role of Hormones and Hormonal Treatments in Premenstrual Syndrome*]

CNS Drugs 17(5):325-342, 2003

---

*La acción de las hormonas sexuales con el síndrome premenstrual radica en su actividad sobre las vías de neurotransmisión cerebrales.*

---

El diagnóstico del síndrome premenstrual (SPM) grave requiere la presencia de al menos cinco de los siguientes síntomas durante la semana premenstrual: depresión, irritabilidad, ansiedad/tensión, labilidad afectiva, dificultades en la concentración, fatiga, insomnio, cambios en el apetito, mastodinia o mastalgia. Los síntomas deben ser lo suficientemente intensos como para interferir con las actividades diarias. Este cuadro debe estar presente por al menos dos meses, y debería confirmarse la presencia de ovulación.

### Epidemiología

Hasta 75% de las mujeres fértiles presentan síntomas mentales o físicos en la semana premenstrual. Sin embargo, sólo el 2% al 6% reúnen criterios de SPM intenso.

### Etiología

Los síntomas más intensos ocurren durante los últimos cinco días premenstruales o en el primer día menstrual, y desaparecen totalmente luego del inicio de la menstruación, cuando los niveles hormonales gonadales declinan. En la fase preovulatoria existe un período de bienestar estrechamente vinculado con el pico de estradiol. El SPM empeora antes de la disminución premenstrual de las hormonas lúteas, lo que indica que la supresión de éstas no puede por sí sola provocar los síntomas. En efecto, la eliminación de la fase lútea tardía mediante la administración de mifepristona no elimina los síntomas premenstruales. Durante los ciclos anovulatorios, en los que no se forma el cuerpo lúteo, la característica cíclica de los síntomas desaparece.

### Esteroides ováricos y síntomas

El estradiol, la progesterona y sus metabolitos activos ejercen efectos sobre los receptores GABA<sub>A</sub> cerebrales. Las mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal (TRH) secuencial (que remedia las variaciones hormonales del ciclo ovulatorio) presentan un significativo deterioro de su humor y bienestar físico cuando se les administra progesterona al final del ciclo de tratamiento, mientras que las que reciben sólo estrógenos no muestran dichas alteraciones. La administración de estrógenos más progestágenos adicionada a la terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) induce efectos progestacionales adversos similares a los del SPM.

Tanto el estradiol como la progesterona producen síntomas similares al SPM al ser administrados a mujeres

con función ovárica suprimida por agonistas de la GnRH. Los síntomas más intensos se asocian con niveles aumentados de estradiol y progesterona durante la fase lútea, en comparación con las mismas mujeres con menores niveles lúteos de estradiol y progesterona. La intensidad de los síntomas se vincula particularmente con los niveles lúteos de estradiol. La administración de estradiol durante la fase lútea induce más síntomas negativos que la administración de placebo en pacientes que padecen SPM. Las mujeres posmenopáusicas que reciben TRH y que presentan niveles de estradiol plasmático mayores durante el período progestacional experimentan más síntomas que las mujeres con niveles menores. Esto significa que los estrógenos acentúan la sintomatología durante la fase progestacional de la TRH, pero no en ausencia de progestágeno.

En la fase preovulatoria, las mujeres con SPM experimentan su mejor estado psíquico/físico, y el estradiol no parece provocarles síntomas, por lo cual parece que el estradiol y la progesterona, al actuar juntos, inducen diferentes respuestas sobre el sistema nervioso central que cuando actúan separadamente.

### Indicaciones de diferentes sensibilidades a los esteroides sexuales

Las mujeres que padecen SPM podrían presentar diferencias respecto de los controles; es posible que exista un factor provocador desconocido producido por el cuerpo lúteo en las mujeres afectadas, o mayor sensibilidad cerebral a los esteroides en ellas. Esta última hipótesis cuenta con mayor apoyo experimental.

### Neuroesteroides

Algunos estudios han detectado niveles plasmáticos significativamente menores de alopregnanolona en la fase lútea tardía de pacientes con SPM, en comparación con los controles, aunque otros estudios no lo comprobaron. Se han observado peores síntomas en las mismas mujeres durante los ciclos que presentan mayores niveles de estradiol, pregnenolona y sulfato de pregnenolona, mientras que los ciclos que presentan niveles elevados de alopregnanolona se asocian con mayor bienestar. Pese a que los niveles plasmáticos de esteroides neuroactivos pueden o no diferir entre pacientes con SPM y controles, estos últimos podrían jugar un papel en la provocación de síntomas en pacientes que padecen SPM, sobre la base de su diferente neuroactividad cerebral.

### Patogénesis dentro del cerebro

Los receptores hormonales clásicos para el estradiol y la progesterona existen en el cerebro y están específicamente distribuidos en ciertas áreas. Algunos autores indican que los receptores centrales de la progesterona no se encuentran involucrados en la fisiopatología del SPM, ya que el tratamiento con mifepristona, pese a que lo bloquea, no alivia los síntomas premenstruales.

Los sistemas serotoninérgico y GABA son los más involucrados en el SPM. El primero parece ser el más importante, dado que los ISRS alivian los síntomas. La depleción de triptofano provoca un significativo agravamiento de los síntomas premenstruales. Las mujeres que padecen la forma intensa del SPM presentan unión patológica de la paroxetina plaquetaria en la fase folicular, esta situación se normaliza al instituirse un tratamiento exitoso para el SPM con bajas dosis de buserelin, agonista de la GnRH. Sin embargo, las fluctuaciones de los esteroides hormonales a través del ciclo menstrual alteran la unión del receptor 5-HT<sub>2A</sub> de la

serotonina, y el transportador de la serotonina. La progesterona podría ser responsable de estos cambios.

La composición de la subunidad del receptor GABA<sub>A</sub> cambia en los ratones sin receptor de 5-HT<sub>1A</sub>, lo que indica vínculos entre los sistemas serotoninérgico y GABA. La alopregnanolona es un modulador positivo del receptor GABA<sub>A</sub>, y un potente neuroesteroide con efectos similares al etanol, los barbitúricos y las benzodiazepinas. Estas últimas sustancias ejercen una acción bimodal sobre los síntomas negativos humorales. En altas dosis ejercen acciones ansiolíticas, antiagresivas, sedativas/anestésicas y antiepilépticas; en bajas concentraciones, inducen las reacciones emocionales adversas.

Se observó efecto bimodal con diferentes dosis de medroxiprogesterona y progesterona natural en mujeres posmenopáusicas. Así, se observó mayor irritabilidad y efectos psíquicos negativos con 10 mg de medroxiprogesterona, respecto del empleo de 20 mg; lo mismo ocurrió utilizando 400 mg de progesterona por vía vaginal, respecto del empleo de 800 mg por la misma vía. Esto indica que las bajas concentraciones de alopregnanolona serían las responsables de las alteraciones psíquicas.

#### Tratamiento

##### *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)*

Estas drogas son efectivas para el tratamiento del SPM, al igual que los antidepresivos tricíclicos con perfil serotoninérgico, tanto administradas en forma cíclica como continua. Aproximadamente la mitad de las personas tratadas experimentan remisión total de los síntomas, aunque existe 17% de mujeres que presentan disfunción sexual.

##### *Tratamientos hormonales y antihormonales. Inducción de anovulación*

La anovulación ocasiona la desaparición de la característica cíclica del SPM. Esta puede ser lograda mediante el uso de análogos GnRH, con implantes de estradiol en altas dosis, medroxiprogesterona en altas dosis, o danazol.

##### *Agonistas de la GnRH*

Puede utilizarse mediante inyecciones de depósito o spray nasal. Estas producen una sustancial reducción de los niveles de hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH), lo cual interrumpe la normal producción de esteroides sexuales, al inducir anovulación y amenorrea. Estas drogas producen alivio tanto de los síntomas psicoemocionales como físicos. Sin embargo, algunas mujeres no pueden tolerar los efectos adversos de los síntomas climatéricos inducidos por estas drogas. Además, las altas dosis de agonistas de la GnRH disminuyen la densidad mineral ósea y provocan alteraciones cognitivas, por lo cual no pueden ser utilizados por más de 6 a 9 meses sin la adición de estradiol y progesterona. Sin embargo, algunos de los síntomas del SPM reaparecen al agregarse estas dos hormonas.

Cuando se utilizan estos agentes en dosis bajas, la inhibición de la secreción de FSH y LH no es completa; la ovulación puede ser inhibida, pero continúa la producción de estradiol. Así, las pacientes experimentan síntomas climatéricos, aunque existe riesgo de hiperplasia endometrial con tratamientos a largo plazo. Por ello deben agregarse progestágenos a intervalos regulares para proteger el endometrio en estos casos.

La utilización de buserelin (100 µg en spray nasal)

permite la conservación de la ovulación, aunque la producción de esteroides durante la fase lútea por parte del cuerpo lúteo disminuye. La ventaja de este régimen es que las mujeres ovulatorias presentan ciclos menstruales regulares, por lo que los efectos adversos son mínimos; sin embargo, las mujeres más afeadas se tornan anovulatorias.

##### *Otros métodos para inducir anovulación*

La aplicación de dosis elevadas de estradiol en forma de depósitos subcutáneos o mediante parches transdérmicos suprime la ovulación y ejerce efectos benéficos sobre los síntomas psicoemocionales. Para evitar la hiperplasia endometrial, deben administrarse progestágenos cíclicos.

Los progestágenos solos en dosis altas también inhiben la ovulación. Tanto la medroxiprogesterona como la noretisterona (15 mg/día por 21 días cada ciclo) suprimen la ovulación y reducen los síntomas mamarios. La medroxiprogesterona mejora además los síntomas psicológicos hacia el segundo ciclo de tratamiento, a diferencia de la noretisterona. Sin embargo, se observan altas tasas de abandono (27%) con estos agentes debido a los efectos adversos.

El danazol (100 mg 2 veces al día, o 200 mg una vez al día) inhibe la ovulación en la mayoría de los casos, aunque provoca efectos adversos androgénicos tales como alteraciones de los lípidos, acné, cambios en la voz o alteraciones del humor.

La *ooforectomía quirúrgica* debería reservarse a pacientes con SPM extremadamente intenso, y en los casos en que han fracasado todos los tratamientos médicos previos. Este tratamiento provoca significativa mejoría de todos los síntomas cíclicos del SPM.

##### *Anticonceptivos orales*

El 30% al 50% de las mujeres presentan efectos adversos sobre el humor con el uso de anticonceptivos orales. Las mujeres que padecen SPM que utilizan estos agentes continúan experimentando cambios cíclicos del humor, aunque con diferente patrón. Sin embargo, presentan menor intensidad de síntomas tales como ansiedad, fatiga, retención hídrica y discapacidad social.

El fundamento de la utilización de anticonceptivos orales para el tratamiento del SPM es que éstos inhiben la ovulación. Sin embargo, los resultados son contradictorios. Por ello, los contraceptivos orales no deberían ser utilizados como un tratamiento específico para el SPM, y en particular para los síntomas psicoemocionales.

Todos los progestágenos inducen cambios negativos sobre el humor, aunque de un modo diferente según el tipo de agente utilizado y la dosis empleada.

##### *Espironolactona*

Se trata de un antagonista de los receptores de la aldosterona, con efectos diuréticos, antihipertensivos y antiandrogénicos. Si bien su administración alivia principalmente los síntomas físicos, las alteraciones psicoemocionales también mejoran.

##### *Progesterona*

La progesterona actuaría sobre los síntomas del SPM a través de los receptores hormonales clásicos, aunque la utilización de mifepristona, un antagonista de dicho receptor, no demuestra efectos. Otra explicación podría radicar en los efectos ansiolíticos de los metabolitos de la progesterona, la alopregnanolona y la pregnanolona; sin embargo, la evidencia experimental al respecto es contradictoria.

### 3 - ¿Las Pruebas Urodinámicas son Herramientas Útiles para el Manejo Inicial Conservador de la Incontinencia Urinaria no Neurogénica? Revisión de la Literatura

Colli E, Artibani W, Goka J y colaboradores

Clinica Urologica, Università di Verona, Verona, Italia

[Are Urodynamic Tests Useful Tools for the Inicial Conservative Management of Non-Neurogenic Urinary Incontinence? A Revision of the Literature]

European Urology 43:63-69, 2003

---

*Las pruebas urodinámicas no parecen ejercer influencia sobre los resultados del tratamiento conservador de la incontinencia urinaria no neurogénica.*

---

En años recientes, el papel de la historia clínica y las pruebas urodinámicas para el diagnóstico y tratamiento de los diferentes tipos de incontinencia urinaria han sido motivo de debate. La mayoría de los médicos utilizan inicialmente los síntomas para diagnosticar de forma presuntiva la incontinencia de orina de esfuerzo y la urgencia miccional, así como la vejiga hiperactiva; otros recomiendan el uso rutinario inicial de las pruebas urodinámicas. Los estudios clínicos han apoyado ambas prácticas; algunos estudios muestran que los antecedentes de síntomas vinculados son elementos sensibles y específicos para el diagnóstico de varios tipos de incontinencia urinaria, mientras que otros lo niegan.

Una revisión de la literatura efectuada en 1994 señaló que los antecedentes clínicos compatibles con incontinencia de esfuerzo mostraban, en comparación con el diagnóstico urodinámico, una sensibilidad de 91% y una especificidad de 51%. Los respectivos valores para la vejiga hiperactiva eran 74% y 55%. La cistometría estática posee menos sensibilidad (50% a 80% de falsos negativos) y la cistometría ambulatoria presenta baja especificidad (hasta 60% de falsos positivos).

Estos hallazgos contradictorios se ven reflejados en las guías que han sido publicadas: por ejemplo, un consenso reciente establece que no debe incluirse el examen urodinámico como parte de la evaluación básica. La investigación urodinámica es incluida como parte de una evaluación pretratamiento mínima por la *Urodynamic Society* (ahora llamada *Society for Urodynamics and Female Urology*).

Acerca del papel de las pruebas urodinámicas en el diagnóstico de incontinencia urinaria, el presente artículo actualiza datos publicados en estudios que pretenden identificar la sensibilidad y especificidad de los síntomas clínicos y las pruebas urodinámicas en el diagnóstico de varios tipos de incontinencia urinaria. También revisa trabajos publicados que evalúan la eficacia del tratamiento médico de la incontinencia urinaria en mujeres con diagnóstico confirmado urodinámicamente y sin él.

#### Métodos

Se revisaron trabajos publicados en inglés entre 1980 y 2000 en Medline, utilizando como palabras claves «incontinencia urinaria», «diagnóstico», y «tratamiento».

Se seleccionaron aquellos trabajos que incluían pacientes con síntomas de incontinencia urinaria, urgencia miccional/vejiga hiperactiva o incontinencia mixta; los métodos para recolectar los antecedentes sintomáticos, y el número de pacientes con diagnóstico urodinámico de incontinencia urinaria, urgencia miccional/vejiga hiperactiva, incontinencia mixta, y los métodos utilizados para el diagnóstico.

#### Resultados

*Estudios acerca de la sensibilidad y especificidad de los antecedentes de las pacientes, en comparación con las pruebas urodinámicas, en cuanto al diagnóstico del tipo de incontinencia urinaria*

Los estudios elegidos incluyeron información de 5 192 mujeres con incontinencia de orina genuina, 2 988 con urgencia miccional/vejiga hiperactiva y 1 454 con incontinencia mixta. En cuanto a la incontinencia urinaria pura, la sensibilidad media, calculada por el tamaño de la muestra de los estudios, fue de 0.82. La correspondiente cifra para la especificidad fue 0.57. Para la urgencia miccional/vejiga hiperactiva, la sensibilidad media fue 0.69, y la especificidad 0.60. Para pacientes con incontinencia mixta, la sensibilidad media de los antecedentes clínicos fue 0.51, y la especificidad media de 0.66.

*Estudios acerca de la sensibilidad de las pruebas urodinámicas, en comparación con los antecedentes clínicos*

La proporción de mujeres con diagnóstico clínico de incontinencia urinaria y hallazgos normales de las pruebas urodinámicas osciló entre 3% y 8% en diferentes estudios. La proporción tendió a ser mayor en mujeres con urgencia miccional diagnosticada clínicamente que en aquellas con incontinencia urinaria pura.

La sensibilidad global de las pruebas urodinámicas fue 0.80 a 0.91 para el diagnóstico de incontinencia urinaria de esfuerzo, pero menor en cuanto al diagnóstico de urgencia miccional e incontinencia mixta.

*Estudios en pacientes sanas con resultados positivos en las pruebas urodinámicas*

Dos estudios emplearon pruebas urodinámicas en pacientes sin síntomas clínicos urinarios. El estudio de Wyndaele incluyó 10 mujeres y 28 hombres, y evaluó el flujo libre, la cistometría y la presión de flujo. Se hallaron datos patológicos en al menos una de tres evaluaciones en el 60% de las mujeres, y en el 89% de los hombres.

Heslington y Hilton utilizaron la cistometría para estudiar 22 mujeres sanas. Los hallazgos urodinámicos fueron anormales en el 18% de estas mujeres, y aumentaron hasta 61% cuando los autores consideraron el monitoreo ambulatorio.

*Estudios acerca de la respuesta al tratamiento médico para la incontinencia urinaria en pacientes con hallazgos positivos y negativos luego de las pruebas urodinámicas*

Tres estudios analizaron la respuesta al tratamiento médico para la incontinencia urinaria de acuerdo con los hallazgos de las pruebas urodinámicas. Dos de los estudios utilizaron oxibutinina. No surgieron relaciones entre las variables urodinámicas y la respuesta al tratamiento.

## Discusión

La presente revisión aborda dos tópicos diferentes: el nivel de concordancia entre la evaluación clínica y urodinámica, y el beneficio clínico del diagnóstico urodinámico de la condición del paciente cuando es tratado con un enfoque no quirúrgico.

Si se utilizan métodos técnicos para el diagnóstico de incontinencia urinaria -de preferencia por sobre los clínicos-, ellos deberían ser fáciles de realizar y reproducibles por diferentes observadores, proporcionar resultados de fácil interpretación, permitir la identificación clara de los pacientes patológicos sin incluir sujetos sanos, y también deben ser capaces de reproducir la sintomatología clínica, proveyendo información acerca de la patología responsable de la condición clínica. Aun más, deberían ayudar a predecir la probabilidad de éxito terapéutico.

A la fecha, las pruebas urodinámicas efectuadas en centros donde estos estudios son desarrollados no cumplimentan los criterios enumerados. En comparación con los diagnósticos clínicos son invasivos, y distintas modalidades pueden conducir a diferentes resultados. La reproducibilidad es descorazonadora. Por ejemplo, un estudio reciente que involucró 30 pacientes mostró que la cistometría repetida en casos de vejiga hiperactiva no es reproducible y puede estar sujeta a la mejoría sistemática en los resultados.

De acuerdo con la presente revisión, las pruebas urodinámicas son positivas en un gran porcentaje (casi 90%) de pacientes con incontinencia urinaria. Sin embargo, cuando se considera la sensibilidad de las pruebas urodinámicas en cuanto a la identificación de la incontinencia urinaria de esfuerzo y a la urgencia miccional confirmada por los síntomas, este valor (casi 80%) es menor que el informado mediante síntomas clínicos confirmados por pruebas urodinámicas. En general, debería destacarse que se desconoce el *gold standard* en cuanto a la comparación de síntomas *versus* estudios urodinámicos.

Casi el 10% de los pacientes con síntomas urinarios poseen cistometrías normales. Esta proporción puede ser menor si se efectúan pruebas urodinámicas ambulatorias. Sin embargo, la urodinamia ambulatoria proporciona frecuentemente falsos positivos. Es importante considerar que las pruebas urodinámicas ambulatorias no están claramente estandarizadas para la incontinencia urinaria de esfuerzo y que pueden medir diferentes parámetros en comparación con las pruebas urodinámicas convencionales.

Las pruebas urodinámicas son a menudo positivas en pacientes sin síntomas urinarios. Pese a que no existen datos de seguimiento de pacientes con urodinamia positiva y antecedentes clínicos negativos, se debería considerar estos pacientes como falsos positivos. Este problema puede ser más relevante cuando la cistometría ambulatoria es la prueba urodinámica utilizada.

Se dispone de muy pocos datos acerca de la respuesta al tratamiento médico (incluidas modificaciones de la conducta) para incontinencia urinaria en pacientes con diagnóstico urodinámico confirmado y sin él. Tres estudios no mostraron diferencias entre pacientes con pruebas urodinámicas y sin ellas, un hallazgo congruente con los datos acerca de la respuesta a los procedimientos quirúrgicos, los cuales no mostraron una relación clara entre los resultados de las pruebas urodinámicas y el éxito de los procedimientos quirúrgicos en pacientes con incontinencia urinaria.

Se informaron similares tasas de respuesta a oxibutinina, tolterodina y propiverina en estudios que incluían pacientes con diagnóstico y tratamiento efectuado sobre la base de los síntomas únicamente; los estudios incluyeron pacientes con diagnóstico basado en la evidencia urodinámica objetiva.

Esta aparente falta de respuesta diferente al tratamiento médico podría atribuirse al hecho de que estas drogas pueden actuar sobre mecanismos aferentes.

Respecto del costo-efectividad, un reciente análisis que evaluó pruebas efectuadas antes de la cirugía en mujeres con prolapso pelviano e incontinencia urinaria de esfuerzo informó que las pruebas no son costo-efectivas en relación con la evaluación en el consultorio. El costo incremental para una sola curación extra utilizando pruebas urodinámicas es de 328 601 dólares. En general, los costos de las pruebas son sólo un importante aspecto del tratamiento en pacientes con vejiga hiperactiva o incontinencia urinaria.

Las técnicas urodinámicas varían desde la cistometría supina subjetiva, hasta métodos más sofisticados tales como la videocistometría multicanal sincrónica, y los estudios de presión de flujo y electromiográficos. Los autores no consideraron separadamente el papel de las variadas técnicas ni la sensibilidad y especificidad de las pruebas urodinámicas en hombres y mujeres, y a diferentes edades. Sin embargo, se cree que técnicas más sofisticadas podrían conducir a mayores resultados falsos positivos.

Se deben tener en cuenta «grados de certeza» al interpretar los resultados; este concepto encaja con el debate acerca de «urodinámica o no urodinámica» respecto de la evaluación inicial de incontinencia urinaria. Un factor relevante en la decisión es el beneficio/riesgo del tratamiento, pero el problema real es el impacto del diagnóstico urodinámico sobre el tipo de incontinencia urinaria en cuanto al tratamiento clínico. En particular, si el efecto de la droga sobre la vejiga con actividad por encima de lo normal con hiperactividad urodinámica del detrusor, o sin ella, es comparable, el diagnóstico de urgencia motora se hace menos relevante. El estudio urodinámico es probablemente inútil al instituir terapias no invasivas, excepto quizá para pacientes que han tenido cirugías previas o tratamientos anteriores insatisfactorios, cirugía pelviana radical o irradiación pélvica, y pacientes con signos o síntomas sugestivos de trastornos del vaciado.

En conclusión, las pruebas urodinámicas son un conjunto de interesantes investigaciones que pueden proveer información acerca de la interacción de la vejiga y sus vías de salida durante el llenado y el vaciado. Sin embargo, la presente revisión no puede correlacionar resultados de las pruebas urodinámicas con los efectos de los tratamientos no invasivos, para así recomendarlos como evaluación inicial previa al comienzo de tales terapias.

#### 4 - Influencia de la Diabetes Gestacional en la Descendencia

García Carrapato MR

Department of Pediatrics and Neonatology, Hospital São Sebastião, Santa Maria da Feira, Portugal

[*The Offspring of Gestational Diabetes*]

Journal of Perinatal Medicine 31:5-11, 2003

---

*Aunque probablemente intervengan múltiples alteraciones metabólicas, el control estricto de la glucemia es crucial para evitar las consecuencias inmediatas y tardías de la diabetes gestacional.*

---

##### Introducción

Desde 1989 es un objetivo médico principal que la gestación en mujeres con diabetes sea similar a la de pacientes no diabéticas y, de hecho, en los últimos 20 años se presenció un descenso considerable en la frecuencia de abortos, partos de feto muerto, malformaciones congénitas y mortalidad perinatal. Sin embargo, aun en los países occidentales, la evolución de la diabetes gestacional (DG) es inaceptablemente desfavorable. El experto recuerda que la DG usualmente aparece en la segunda mitad de la gestación.

##### Consecuencias perinatales y neonatales de la DG

A medida que la gestación progresa, el aumento del metabolismo de la madre hace que las demandas de insulina sean mayores. Cuando el mecanismo compensatorio es superado se produce hiperglucemia. En teoría, la morbilidad fetal podría obedecer a la transferencia excesiva de glucosa de la madre al feto, con lo que se genera hiperglucemia e hiperinsulinemia, hipertrofia de los islotes pancreáticos e hiperplasia de las células  $\beta$ , cuya consecuencia final es la hiperinsulinemia. El hiperinsulinismo crónico fetal se asocia con mayor índice metabólico y consumo de oxígeno. Estos fenómenos se acompañan de hipoxemia fetal que, en definitiva, puede ser responsable del mayor índice de nacimientos de feto muerto y de asfixia fetal y de la mayor producción de eritropoyetina y policitemia. Además, la hiperinsulinemia en el feto puede ocasionar mayor incorporación fetal de sustrato con síntesis de grasas y adiposidad, macrosomía y agrandamiento visceral. Asimismo, el hiperinsulinismo fetal puede ser responsable de la aparición de síndrome de distrés respiratorio en el momento del nacimiento por inhibición o descenso de la síntesis de surfactante pulmonar.

La hipoglucemia neonatal puede ser consecuencia de la combinación de varios factores, como la mayor

producción de insulina en forma sostenida y la falta de control hormonal negativo con alteración de la síntesis hepática de glucosa, lipólisis deficiente y mayor captación periférica de glucosa. De esta forma, la hiperglucemia materna no controlada podría ser la causa de un amplio espectro de patología diabética embrionaria y fetal. Por su parte, también es posible que exista un gradiente transplacentario de lípidos y aminoácidos inversamente relacionado con la disponibilidad de insulina que contribuiría aun más al daño fetal.

Según el momento de la gestación, la misma anomalía metabólica puede ser causa de diversos trastornos metabólicos. Hacia fines del segundo trimestre -momento en el que aumenta la diferenciación y maduración de la corteza cerebral- es fácil suponer que el daño metabólico se acompañe de alteraciones neurológicas y de comportamiento. De manera semejante, durante el tercer trimestre, la proliferación de adipocitos, células musculares y células  $\beta$  pancreáticas del feto puede intervenir en la programación de graves trastornos del desarrollo.

En el período neonatal inmediato las complicaciones asociadas con la DG e hiperinsulinismo fetal crónico oscilan desde la macrosomía hasta la asfixia fetal, síndrome de distrés respiratorio, hipoglucemia, hipocalcemia, policitemia e hiperbilirrubinemia. Aunque estas alteraciones se observan fundamentalmente en los recién nacidos de madres con diabetes no controlada, algunas de ellas son también frecuentes aun cuando el control metabólico materno sea adecuado. Es más frecuente que estos neonatos deban ser internados en salas de cuidados intensivos, respecto de los recién nacidos de mujeres sin diabetes.

La macrosomía es uno de los aspectos de mayor preocupación en este contexto. Existen problemas diagnósticos particulares, ya que el profesional suele considerar ese feto como «grande para su edad gestacional», sobre la base de la estimación del peso y de la circunferencia abdominal. Si bien tiene características comunes, la macrosomía fetal incluye hallazgos particulares atribuibles a la distribución anormal de las grasas, que afecta fundamentalmente la cintura escapular con riesgo de distocia y de las complicaciones asociadas. En estos términos, la pregunta que surge tiene que ver con la necesidad de efectuar cesárea en forma sistemática. Aunque la respuesta probablemente sea negativa, en la práctica ocurre lo contrario, afirma el experto. Además de la hipoglucemia, policitemia, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia, el feto con verdadera macrosomía está expuesto a mayor riesgo de asfixia durante el parto, a parálisis braquial y a miocardiopatía.

La hipoglucemia neonatal no deja de generar controversias. Ciertos aspectos metodológicos -sangre venosa o capilar, sangre entera o plasma, transporte de las muestras- se asocian con discrepancias en los resultados; los criterios de definición también suelen diferir. Tampoco se han establecido con precisión las verdaderas consecuencias inmediatas y tardías de la hipoglucemia asintomática y sintomática. Cabe la posibilidad de que el feto, con la finalidad de superar la hipoglucemia, utilice otros sustratos alternativos en el metabolismo del cerebro. Aunque este fenómeno parece ocurrir en relación con el lactato en el período neonatal inmediato, es improbable con los cuerpos cetónicos, ya que el hiperinsulinismo sostenido puede inhibir la lipólisis. Es por ello que se recomienda que la glucosa se mantenga en un nivel igual o superior a los 2.6 mmol/l,

independientemente de la edad gestacional y posnatal. Esto se logra con alimentación enteral temprana o, cuando ésta no se tolera, con la administración de glucosa por vía intravenosa.

Excepcionalmente puede ser necesario el tratamiento con glucagón con el propósito de aumentar la liberación de glucosa a partir de los depósitos de glucógeno o para aumentar la oxidación de ácidos hepáticos.

#### Consecuencias pediátricas de la DG

Las complicaciones neonatales de la DG, a pesar de asociarse con elevada morbilidad, son por lo general tratables en las salas de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, existen interrogantes particulares en términos de la evolución a largo plazo. Algunas investigaciones han asociado la DG con mayor riesgo de obesidad infantil.

Es posible que los resultados discordantes obedezcan a factores metodológicos, incluso a diferencias en las definiciones, al pequeño número de enfermos y a la falta de inclusión de una población control adecuada.

Aún se desconoce el efecto de la DG sobre el desarrollo neurológico, del comportamiento y de la capacidad de aprendizaje. Asimismo, no se ha establecido la posible causa de dichas alteraciones, ya que podrían obedecer al ambiente metabólico adverso intrauterino o a otros determinantes que actúan en forma perinatal. La mejor evidencia sugiere que la DG puede asociarse con alteración psicomotora y psicosocial leve a moderada. En este contexto, aunque los primeros eventos posnatales pueden ser decisivos, la vida intrauterina ejerce sin duda un efecto considerable, señala el experto.

Un último interrogante tiene que ver con el origen fetal de ciertos trastornos metabólicos y vasculares que se detectan en la vida adulta. Cada vez hay mayor evidencia -a partir de estudios en animales y epidemiológicos- de que la hiperplasia fetal de las células  $\beta$  y el hiperinsulinismo asociado inducen cambios irreversibles que pueden originar obesidad, intolerancia a la glucosa y diabetes franca tipo 2. En cambio, se acompañarían de protección contra la aparición de diabetes tipo 1 en la vida adulta. La verdadera contribución de los factores genéticos y de la vida intrauterina aún no se comprende por completo pero, al menos en modelos experimentales, la prevención de la hiperglucemia durante la gestación reduce considerablemente el riesgo de diabetes en las siguientes generaciones.

#### Posibles abordajes

Si se acepta que la homeostasis metabólica inadecuada de la madre es el mecanismo esencial y que un control estricto de las alteraciones puede hacer que la gestación evolucione en forma normal, no se comprenden los resultados desfavorables que se observan, aun en países más desarrollados.

Muy probablemente una incorrecta atención médica y social participe en el fenómeno. Otra posibilidad es que aun cuando el diagnóstico sea adecuado, lo que se considera «buen control» no necesariamente sea sinónimo de control «óptimo». En forma alternativa, cabe considerar también una predisposición genética y la existencia de otras alteraciones metabólicas que contribuyan al síndrome clínico.

En los últimos 10 años, estudios en animales y en el hombre brindaron evidencia que avala la teoría de que además de los azúcares (glucosa, galactosa y manosa), otros elementos del metabolismo de los lípidos podrían

intervenir fisiopatológicamente en la aparición de malformaciones congénitas siempre que estén presentes en cantidades precisas durante tiempo prolongado y, particularmente, en ciertos períodos de especial vulnerabilidad. El aporte nutricional de sustratos deficientes (ácido araquidónico y mioinositol), depuradores de radicales libres de oxígeno y antioxidantes se ha asociado *in vivo* e *in vitro* con reducción de la incidencia de malformaciones en la descendencia de animales diabéticos. Sin embargo, aún se desconoce la aplicabilidad práctica de dichas observaciones. También es posible que en la macrosomía intervengan múltiples factores metabólicos y diversos factores de crecimiento, como los factores de crecimiento similar insulina 1 y 2 a nivel local. En forma aislada o en combinación, estos elementos pueden ocasionar las complicaciones respiratorias, la hipoglucemia y el síndrome metabólico completo que se observa durante la DG. Es muy probable que el abordaje deba incluir no sólo el control estricto de la glucemia sino también otras manipulaciones dietéticas o el reemplazo de sustratos deficientes. No obstante, por el momento, el diagnóstico correcto y la identificación de mujeres con más riesgo son medidas esenciales en la prevención de consecuencias inmediatas y tardías en la descendencia de madres con DG.