

# Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional 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: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

## 1 - Violencia en la Pareja y Consecuencias Obstétricas: Reseña Sistemática

Boy A, Salihi HM

Department of Maternal and Child Health, School of Public Health, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

[Intimate Partner Violence and Birth Outcomes: A Systematic Review]

International Journal of Fertility 49(4):159-163, 2004

---

*La violencia doméstica durante el embarazo produjo una sustancial morbimortalidad tanto para la madre como para el feto.*

---

### Introducción

La violencia doméstica constituye un grave problema para las mujeres en todo el mundo. En EE.UU., entre 8% y 20% de las mujeres son víctimas de violencia. La violencia durante el embarazo produce consecuencias para el 3.9% al 26% de los nacimientos y provoca muchas complicaciones en las mujeres, las cuales pueden ser más comunes que las complicaciones debidas a preeclampsia, diabetes gestacional o placenta previa. Investigaciones anteriores demostraron que las mujeres que experimentaron violencia durante el embarazo típicamente son más jóvenes, incluso adolescentes, solteras, tienen menor nivel de educación y falta de empleo.

El maltrato físico es más frecuente en las mujeres blancas, con tasas de malos tratos de 3.5 veces con respecto a las de raza negra o hispanoamericanas. Las lesiones son comunes en las víctimas de la violencia en la pareja y se producen en diversas zonas tales como cabeza y cara, abdomen y región genital. Estas lesiones pueden llevar a complicaciones graves y potencialmente mortales como contusiones, fracturas, ruptura de bazo, de hígado o de útero.

La violencia también impide la terapia adecuada para patologías crónicas como la hipertensión o el asma y la ejercida antes del embarazo puede precipitar problemas ginecológicos como dolor pélvico crónico, infecciones urinarias y enfermedades de transmisión sexual. Las secuelas psicológicas de la violencia durante el embarazo merecen consideración, ya que las mujeres golpeadas tienen mayor probabilidad de padecer más problemas de salud mental y física.

La violencia producida antes del embarazo, puede llevar a un incremento de embarazos no deseados, mientras que la infligida en las primeras etapas de la gestación tiende a provocar conductas negativas tales como fumar o ingerir alcohol. El traumatismo directo sufrido por las embarazadas puede ocasionar complicaciones tales como *abruptio placentae*, prematuridad, bajo peso de nacimiento y aborto e incluso la muerte de la mujer. Debido a la falta de información exhaustiva acerca de la relación entre la violencia doméstica física y emocional y los resultados del embarazo, los autores llevaron a cabo una reseña sistemática con el objetivo de analizar el impacto de la violencia física y emocional sobre el embarazo y las consecuencias obstétricas.

### Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y Cinhal en febrero de 2004, sin restricciones a un

período de estudio, a fin de identificar los artículos pertinentes al tema de la violencia durante el embarazo. También se analizaron las citas bibliográficas de los artículos de interés y se realizó una búsqueda manual de los archivos de los autores. Todos los estudios seleccionados se juzgaron de acuerdo con los criterios de inclusión (reseñas o ensayos de investigación, población de estudio de al menos 5 mujeres, violencia durante el embarazo y sus consecuencias).

### Resultados

Se encontraron un total de 296 artículos, pero sólo 30 cumplieron los criterios de inclusión y se seleccionaron para esta reseña. El único estudio que evaluó la violencia en la pareja y el trauma durante el embarazo analizó retrospectivamente los datos de 9 años del distrito de Columbia y encontró 203 mujeres entre 14 y 38 años internadas por traumatismos. Sesenta y cuatro (31.5%) habían sido lastimadas por alguien, en el 88% de los casos el perpetrador fue el marido o el novio. En esta población se produjeron 8 muertes fetales, con una tasa de mortalidad fetal relacionada con la violencia de 16 por 1 000.

Seis ensayos analizaron la mortalidad materna debida a violencia conyugal, uno de los cuales fue un análisis de mortalidad entre casos y controles diseñado para estimar las probabilidades de morir de una mujer maltratada durante el embarazo. Los autores de este estudio encontraron que una mujer víctima de violencia durante la gestación tiene 3 veces más probabilidades de ser asesinada por su pareja en comparación con una mujer no maltratada y que las mujeres de raza negra tuvieron 3.5 veces más probabilidades de ser asesinadas por su pareja respecto de las blancas. Los restantes 5 estudios sobre mortalidad materna analizaron poblaciones de 27 a 651 mujeres, dos de los cuales se centraron en la lesión como causa de la muerte. Ambos ensayos encontraron que más de la mitad de las muertes fueron consecuencia de homicidio y que en la mayoría de los casos la persona involucrada fue la pareja. Tres de los estudios analizaron las muertes secundarias al trauma intencional y hallaron que el homicidio fue la causa del fallecimiento en el 34% en un ensayo y en el 57% en el otro; todos encontraron que en la mayoría de los casos el causante fue la pareja. En uno de estos estudios se observó que las mujeres de raza no blanca tuvieron 3.06 veces más probabilidades de ser asesinadas que las de raza blanca y que las solteras tuvieron 3 veces más posibilidad de morir violentamente en comparación con las casadas. Las mujeres más jóvenes (menores de 25 años) también tuvieron mayor riesgo de muerte violenta.

Los restantes 23 estudios examinaron la violencia conyugal y los resultados negativos en el embarazo y el feto. Tres ensayos no hallaron diferencias significativas en los resultados entre las mujeres sometidas a malos tratos *versus* las no maltratadas; 13 estudios sí encontraron diferencias significativas y 7 informaron resultados mixtos. Los 3 ensayos que no hallaron diferencias significativas fueron estudios de cohorte basados en entrevistas con las mujeres y, si bien los resultados negativos no se asociaron con la violencia, se encontraron algunas diferencias entre las embarazadas maltratadas en comparación con las no maltratadas. Las primeras tuvieron mayor probabilidad de tener contracciones uterinas y complicaciones periparto ( $p < 0.05$ ) y de informar mayor uso de sustancias durante el embarazo ( $p < 0.001$ ). De los 7 estudios que comunicaron resultados mixtos, 2 encontraron que las mujeres maltratadas tuvieron 3.68 veces más probabilidades de tener muerte fetal y experimentaron tasas más altas de aborto.

Ninguno de los 7 ensayos halló una asociación con bajo peso de nacimiento o parto pretérmino, aunque en 2 se observó que

los bebés más pequeños (no de bajo peso) nacieron de madres maltratadas. Seis de los 7 estudios informaron una serie de conductas negativas y complicaciones en las mujeres maltratadas. Las embarazadas maltratadas tuvieron 2.7 veces más probabilidades de presentar infecciones renales y 1.5 veces más de tener parto por cesárea. La conducta negativa informada con mayor frecuencia en dichos ensayos fue el uso de sustancias durante el embarazo.

En 10 de los 13 estudios que encontraron diferencias significativas en los resultados entre las mujeres maltratadas comparadas con las no maltratadas se observó relación significativa entre el bajo peso de nacimiento y la violencia con porcentajes entre 9% y 22%. Las mujeres maltratadas tuvieron entre 1.5 veces y 3.98 veces más probabilidades de tener un niño con bajo peso de nacimiento en comparación con las no maltratadas. Cuatro ensayos informaron riesgo incrementado de parto prematuro entre las embarazadas maltratadas en comparación con las que no lo habían sido, con un riesgo relativo que osciló entre 1.61 y 2.7. Las víctimas de la violencia tuvieron más probabilidades de mostrar conductas negativas durante el embarazo. Diez estudios comunicaron mayor consumo de alcohol y otras sustancias en las mujeres maltratadas con respecto a las no maltratadas. Además, 2 ensayos notaron que las víctimas de violencia tuvieron riesgo aumentado de menor ganancia de peso durante el embarazo.

### Discusión

Comentan los autores que los hallazgos de este estudio indican que la violencia doméstica cumple un papel sustancial en los resultados del embarazo. La mayoría de los ensayos analizados encontraron una relación significativa entre violencia conyugal y las complicaciones durante el embarazo. La violencia doméstica es una fuente significativa de lesiones y muerte tanto para la madre como para el feto. El riesgo de morir violentamente durante la gestación fue más probable para las mujeres más jóvenes, solteras y de raza negra. Un hallazgo importante fueron las conductas negativas para la salud en las mujeres maltratadas, principalmente el uso de sustancias. De esta reseña surge un dato preocupante que es la ausencia de pesquisa del abuso e intervención por parte de los médicos. Como limitaciones señalan la ausencia de una definición uniforme de violencia doméstica y que los ensayos que examinaron los resultados negativos del abuso sobre la gestación no midieron las mismas variables. La falta de uniformidad hace que sea difícil establecer generalizaciones.

En conclusión, la violencia doméstica afecta a muchas embarazadas y puede producir complicaciones, incluso potencialmente mortales, tanto para la madre como para el feto. Por ello, es imperiosa la pesquisa sistemática de rutina de la violencia doméstica durante la gestación y efectuar las intervenciones necesarias cuando se detecta una víctima.

## 2 - Endometriosis Profunda. Definición, Patogenia y Conducta Clínica



Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G y colaboradores

Clinica Ostetrica e Ginecologica I, Istituto Luigi Mangiagalli, Universidad de Milán, Milán, Italia

[Deep Endometriosis: Definition, Pathogenesis, and Clinical Management]

Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 11(2):153-161, May 2004

*Las indicaciones quirúrgicas de la endometriosis profunda deben basarse en la sintomatología de la paciente y en la falta de respuesta a la terapia médica.*

### Introducción

La definición de "endometriosis profunda" se basa en suposiciones anatómicas que pueden ser erróneas. De hecho, el término "profundo" debe reservarse para lesiones en el tejido retroperitoneal. Por motivos prácticos, los autores incluyen dentro de la denominada endometriosis profunda las formas infiltrativas que comprometen estructuras vitales como intestino, uréter y vejiga, así como las lesiones rectovaginales que pueden alterar considerablemente la calidad de vida debido al dolor que producen durante la menstruación y el coito, asociadas con ciertas dificultades quirúrgicas. En la presente exposición, describen la evidencia anatómica y patológica de la endometriosis infiltrativa que constituye la base de la clasificación de la enfermedad profunda y de la definición de la estrategia quirúrgica apropiada. Asimismo, proporcionan la información disponible de las opciones terapéuticas médicas cuando la cirugía no es aceptada u oportuna.

### Patogénesis de la endometriosis profunda

La endometriosis en el detrusor de la vejiga, considerada excepcional, es reconocida con mayor frecuencia. Las hipótesis etiológicas propuestas comprenden el reflujo menstrual transtubárico de células endometriales con implantación en el peritoneo que recubre la cúpula vesical, la extensión de adenomiosis desde la pared uterina anterior hacia la vejiga y la metaplasia de los restos mullerianos subperitoneales localizados en el tabique vesicovaginal. La ecografía revela vegetación heterogénea, hiperecótica, intraluminal, cónica que sobresale desde la pared vesical anterior. El plano de clivaje entre el nódulo detrusor y la pared uterina anterior permite la exclusión de leiomioma. Los diámetros de las lesiones varían entre 1 y 5 cm. El cuerpo uterino se encuentra en anteflexión.

La citoscopia revela una masa intraluminal en la pared vesical posterior o cúpula. La biopsia es fundamental para la exclusión de neoplasia epitelial así como de tumores mesenquimáticos del detrusor. La pielografía intravenosa revela defectos de llenado vesical indicativos de una lesión extravesical alta y es decisiva para descartar el compromiso uretral. La resonancia magnética y la tomografía computada confirman los hallazgos ecográficos. En la cirugía, el útero está en anteroflexión y el fondo de saco anterior está obliterado parcial o totalmente debido a la adherencia entre el peritoneo del pliegue vesical y la pared uterina y el fondo. Con frecuencia, los ligamentos redondos pueden estar deformados y comprometidos en el proceso de adherencia. La endometriosis vesical no se observa en mujeres con útero en retroversión.

Esta demostrado que factores físicos y anatómicos determinan la aparición de la endometriosis. De hecho, la distribución de las lesiones está determinada por la gravedad y el resguardo de las células endometriales proporcionado por los órganos pelvianos. Los microambientes protegidos aumentan las probabilidades de implantación de las células endometriales. El fondo de saco anterior



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

es un espacio virtual en el que las células endometriales pueden encontrarse entre el peritoneo prevesical y la pared uterina anterior. La inflamación desencadenada por las pápulas de endometriosis puede producir adherencias entre las superficies adyacentes. Los implantes ectópicos se hacen nodulares cuando son recubiertos por tejido conectivo producido por la proliferación reactiva de fibroblastos, que también infiltran las capas del músculo detrusor.

La endometriosis profunda en el fondo de saco posterior podría originarse de la metaplasia de los restos müllerianos localizados en el tabique rectovaginal. Las mujeres con este tipo de lesiones presentan reducción en un tercio de la profundidad del fondo de saco de Douglas. La inflamación desencadenada por el sangrado intraperitoneal de las pápulas de endometriosis en las porciones más profundas del saco de Douglas puede ocasionar adherencias entre las superficies peritoneales adyacentes de la pared rectal anterior y el fórnix vaginal posterior, con la infiltración de las capas musculares de ambos órganos. Las placas y nódulos de endometriosis se encuentran en el fórnix vaginal posterior, caudalmente respecto del tabique retrovaginal.

La prevalencia de endometriosis ureteral varía entre 0.01% y 1%. Aunque estas lesiones son relativamente infrecuentes, pueden producir morbilidad importante debido al compromiso de la función renal. La endometriosis afecta con mayor frecuencia el ovario izquierdo debido a que el colon sigmoide crea un microambiente oculto alrededor de los anexos izquierdos que facilita la implantación de las células que se desplazan por la trompa izquierda. La endometriosis en uréter puede ser secundaria a quistes de endometriosis y a la implantación ectópica de las células endometriales a lo largo de la superficie gonadal lateral y la fosa ovárica.

#### Clasificación de la endometriosis profunda

Koninckx y Martin definieron por primera vez la endometriosis profunda. Ellos distinguieron las lesiones de fondo de saco y rectovaginales en tres subgrupos: tipo I, de forma cónica y desarrolladas a partir de infiltración; tipo II, de localización profunda, cubiertas por amplias adherencias, probablemente formadas por retracción, y tipo III, la más grave, con uno o más nódulos esféricos ubicados en el tabique rectovaginal con la mayor dimensión debajo del perineo.

Por otra parte, Adamyán clasificó la endometriosis retrocervical en cuatro estadios de acuerdo con la magnitud de la enfermedad. En el estadio I las lesiones están confinadas al tejido celular rectovaginal en el área de la bóveda vaginal. En el estadio II, el tejido patológico invade el cuello y la pared vaginal, ocasionando fibrosis y la formación de quistes pequeños. En el estadio III, las lesiones se propagan hacia los ligamentos uterosacros y la serosa rectal. Finalmente, en el estadio IV, la pared rectal, la zona rectosigmoide y el peritoneo rectouterino están completamente comprometidos y el saco rectouterino se encuentra totalmente obliterado.

Martin y Blatt diferenciaron entre endometriosis retrocervical, del saco retrovaginal y del tabique rectovaginal. La primera comprende lesiones en la superficie anterior del fondo de saco de Douglas, fórnix vaginal posterior y área retroperitoneal detrás o debajo del cuello sin compromiso rectal. En la endometriosis rectovaginal están comprometidas las paredes rectales y vaginales, así como las superficies vaginal y rectal del fondo de saco posterior. La endometriosis del tabique rectovaginal se refiere a lesiones subperitoneales aisladas sin continuidad con las lesiones del fondo de saco de Douglas. Un informe de publicación reciente propone una clasificación que toma en cuenta la presencia de lesiones en los sacos anterouterino y posterouterino. Distingue el estadio A (lesiones en saco anterior y vejiga) del estadio P (saco posterior), que a su vez se divide en P1 (ligamentos uterosacros), P2 (vaginales), P3 (intestinales). El último se subdivide según la presencia o ausencia de infiltración vaginal y la detección de varias localizaciones intestinales. La clasificación válida y confiable posibilita la comprensión inmediata de la gravedad de la entidad, facilita las elecciones

terapéuticas, permite la formulación de un pronóstico confiable y constituye una importante herramienta científica.

#### Tratamiento médico

Está bien establecido que el tratamiento hormonal no cura la endometriosis y que la cirugía suele ser la solución. Sin embargo, existen situaciones en las que el tratamiento médico es útil. La endometriosis profunda infiltrativa ha sido tratada con éxito con danazol, hormona liberadora de gonadotropina, progestágenos y combinaciones de estrógenos y progestágenos. Todas las terapias médicas son temporalmente exitosas en el tratamiento de la enfermedad que afecta el detrusor vesical, ya que la interrupción del tratamiento produce la recurrencia de la sintomatología. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico puede ser útil para sustentar el diagnóstico en casos dudosos. Una experiencia demostró que la administración de danazol a mujeres con endometriosis infiltrativa en el fondo de saco posterior no inhibió la ovulación, los ciclos menstruales se mantuvieron regulares, disminuyó la dismenorrea, eliminó las lesiones y permitió la concepción en algunos casos.

Si bien el acetato de leuprolida de depósito produjo mejoría importante en pacientes con endometriosis rectovaginal sintomática, la suspensión del tratamiento ocasionó la recurrencia de los síntomas. La combinación de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina y de diferentes tipos de terapia esteroidea es bien tolerada y produce menos efectos adversos, sin embargo, aumenta los costos y disminuye la adhesión al tratamiento. Por otra parte, 11 mujeres con endometriosis rectovaginal persistente sometidas a cirugía conservadora fueron tratadas con un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel. Al año de la colocación del dispositivo, no presentaban dismenorrea ni dolor pelviano. También disminuyó la dispareunia profunda y el tenesmo rectal. La ecografía transrectal demostró la disminución progresiva del tamaño de las lesiones rectovaginales. Los resultados de esta experiencia son importantes ya que prueban la eficacia del tratamiento con progestágenos en un tipo de lesión generalmente considerada como refractaria a la terapia médica. Finalmente, todavía no se demostró que el danazol y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina produzcan mejores resultados analgésicos en mujeres con endometriosis infiltrativa que los progestágenos o las combinaciones de estrógeno y progestágeno.

#### Tratamiento quirúrgico conservador

Las lesiones infiltrativas constan de tejido fibrótico reactivo denso, con escaso endometrio ectópico. El curso patogénico que lleva a la distorsión anatómica comienza con la implantación superficial de células endometriales. Este es un importante estímulo inflamatorio que desencadena una respuesta "protectora" en la que las estructuras pelvianas se adhieren al lugar de los implantes ectópicos con el "objetivo" de circunscribir la lesión irritante y excluirla del ambiente peritoneal. Los fibroblastos participan en este proceso y la retracción de la cicatriz puede producir plegamiento e invaginación de las superficies adyacentes. Con el compromiso ovárico pueden formarse quistes de endometriosis, mientras que el plegamiento del peritoneo del fondo de saco anterior inicia la endometriosis del detrusor vesical. El compromiso del colon sigmoide y del ciego produce invaginación o plegamiento de la pared vaginal con escasa endometriosis.

Aproximadamente 1% de las mujeres con endometriosis pélvica espontánea presentan lesiones en el tracto urinario, con compromiso vesical en 84% de los casos. La endometriosis vesical cursa con síntomas variados y un inicio insidioso, similar al de la cistitis recurrente. La solución definitiva de la endometriosis vesical es la cirugía abdominal transperitoneal con laparoscopia o laparotomía.

Existen diferentes técnicas para la extirpación de las lesiones en el fondo de saco posterior durante la laparoscopia, la laparotomía o el abordaje vaginal. La endometriosis en el fondo de saco de Douglas constituye una contraindicación para el abordaje exclusivamente vaginal. Con mayor frecuencia se

emplea la laparoscopia para extirpar las lesiones rectovaginales profundas. Sin embargo, la laparotomía todavía es útil en algunos casos. En otro orden, en la pared pélvica izquierda se produce con mayor frecuencia la endometriosis profunda más intensa, con adherencias difusas y densas que ocasionan la coalescencia de varios órganos. El sigmoides se puede adherir a trompa, ovario y al ligamento ancho. En este caso el sigmoides debe ser movilizado para exponer los anexos. La uropatía obstructiva está asociada con endometriosis ovárica y lesiones rectovaginales extendidas. Cuando el examen prequirúrgico revela infiltración importante del parametrio lateral, la ecografía renal o la urografía intravenosa permiten la detección de la estenosis uretral, la elección del procedimiento quirúrgico más apropiado y la programación de la interconsulta con el urólogo.

### Conclusión

En general, no todas las lesiones de endometriosis profunda deben ser tratadas. Las placas extensas que infiltran el fórnix vaginal posterior se observan en mujeres asintomáticas y la evaluación de seguimiento indica que estas lesiones no siempre son progresivas y pueden ser tratadas sin cirugía. Por otra parte, los focos intestinales y ureterales que producen estenosis progresiva son razones indiscutibles de resolución quirúrgica. Los resultados de la terapia de entidades benignas como la endometriosis son funcionales y las indicaciones quirúrgicas deben basarse fundamentalmente en la sintomatología y en la falta de respuesta a las medidas médicas.

### 3 - ¿Es Necesaria la Evaluación Experta en Patología Mamaria para el Manejo del Carcinoma Ductal *In Situ*?



Rakovitch E, Mihai A, Pignol J y colaboradores

Department of Radiation Oncology, Department of Pathology, Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Centre & Women's College Health Sciences Centre, Toronto, Canadá

[Is Expert Breast Pathology Assessment Necessary for the Management of Ductal Carcinoma *In Situ*?

Breast Cancer Research and Treatment 87(3):265-272, Oct 2004

*El informe completo y preciso de carcinoma ductal in situ es fundamental dado que los cambios en las valoraciones del riesgo pueden conducir a variaciones en la recomendación terapéutica.*

### Introducción

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) representa el 20% al 40% de todos los cánceres de mama diagnosticados en la mamografía inicial. El pronóstico es excelente, con tasas de supervivencia a 10 años mayores al 95%. Las recomendaciones terapéuticas para el CDIS se basan en características patológicas tales como el tamaño del tumor, el ancho del margen de resección, la presencia de comedonecrosis y el grado histológico, los que pueden predecir el riesgo de recurrencia local.

La evaluación patológica precisa y completa de las características del CDIS es esencial para la valoración del riesgo y para la toma de decisiones terapéuticas. Algunas guías de procedimiento recomiendan la revisión de rutina de los especímenes quirúrgicos por un patólogo experto en enfermedad mamaria debido a la documentada variación en los informes patológicos de CDIS. Sin embargo, el impacto actual de estas evaluaciones en el manejo del

CDIS aún no está aclarado.

El objetivo de este estudio fue evaluar la solidez de los informes patológicos de CDIS en las últimas dos décadas y determinar el impacto de las revisiones patológicas de rutina en el manejo de esta enfermedad.

### Material y métodos

Se incluyeron los registros de todas las pacientes con diagnóstico de CDIS que fueron referidas a un único centro regional de cáncer entre 1982 y 2000. La revisión patológica consistió en que diez expertos en patología mamaria revisaran todas las muestras y los correspondientes informes anatomopatológicos.

Se codificaron las características patológicas del CDIS (del informe inicial y del revisado) necesarias para la evaluación del riesgo individual de recurrencia local y, por consiguiente, para la toma de decisiones terapéuticas. Estas características incluyen el tamaño tumoral, el grado nuclear (bajo, intermedio, alto), la presencia o ausencia de comedonecrosis, el estado de los márgenes (positivo, negativo, desconocido) y el ancho del margen negativo.

Para los casos con CDIS multifocal se registró el tamaño del foco más grande. Para aquellos casos en los que se informó más de un grado nuclear se consideró el más elevado. La evaluación del riesgo individual de recurrencia local fue determinada mediante el índice pronóstico de Van Nuys (IPVN).

Cada caso fue categorizado de la siguiente manera: puntaje del IPVN de 3 a 4, bajo riesgo; de 5 a 7, riesgo intermedio; de 8 a 9, alto riesgo. Se compararon las categorizaciones de riesgo obtenidas de los informes patológicos inicial y revisado. Todos los casos fueron referidos para recibir terapia radiante luego de cirugía mamaria conservadora (CMC). Las recomendaciones terapéuticas finales estuvieron basadas en los hallazgos de la segunda evaluación patológica.

El impacto de la revisión patológica fue estimado mediante la evaluación de la integridad de los informes patológicos y de la variabilidad entre observadores entre el original y el revisado. La integridad de los informes se evaluó mediante la comparación de las diferencias proporcionales de información ausente entre ambas descripciones patológicas mediante la prueba de chi cuadrado. Además, se determinó la proporción de casos en los que la revisión patológica produjo un cambio en la categorización del riesgo. La variación entre observadores fue evaluada mediante la estadística kappa.

El impacto de la revisión patológica fue determinado para el período de tiempo global entre 1982 y 2000, así como para los períodos previos y posteriores a 1995.

### Resultados

Cuatrocientos ochenta y una pacientes con CDIS fueron referidas a un centro regional de cáncer entre 1982 y 2000 para consulta de radiación oncológica. La revisión patológica fue efectuada en 350 mujeres (73%). Un tercio de ellas fue evaluado antes de 1995 (n = 119) mientras que el resto (n = 231) fueron analizadas luego de 1996. La mediana de edad de la cohorte fue 55 años (25-89) y 65% (n = 226) eran perimenopáusicas o posmenopáusicas.

La mayoría de las pacientes fueron tratadas con CMC (n = 255, 73%) mientras que a 61 (17%) de ellas se les practicó mastectomía. En total, 95 (27%) mujeres fueron tratadas con cirugía conservadora sola y 160 (46%) fueron sometidas a tratamiento conservador seguido de terapia radiante.

Se evaluó la integridad de los informes patológicos al comparar la proporción de los que carecían de información acerca del tamaño tumoral, grado nuclear, presencia de comedonecrosis, estado de los márgenes y ancho del margen negativo. Además, para determinar si la calidad de los informes patológicos mejoró con el tiempo, el alcance de los datos faltantes en los informes realizados durante el período 1982-1995 fue comparado con el de los obtenidos entre 1996 y 2000.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

Los informes patológicos de la revisión secundaria fueron más completos al compararlos con los iniciales. Aproximadamente la mitad de los iniciales ( $n = 151$ , 54%) y de los revisados ( $n = 112$ , 40%) carecían de datos acerca del ancho del margen de resección.

La integridad de la información patológica del CDIS mejoró luego de 1995 pero en un tercio de ellos aún faltaban los datos acerca del tamaño tumoral (29%) y de los márgenes (31%). Durante el período de 1996 a 2000 la evaluación secundaria fue útil al proveer información acerca del tamaño tumoral (informes carentes de datos: 29% *versus* 12%,  $p < 0.001$ ), comedonecrosis (18% *versus* 5%,  $p < 0.01$ ), grado nuclear (14% *versus* 3%,  $p > 0.01$ ) y ancho del margen (31% *versus* 19%,  $p < 0.01$ ).

En los casos en los que se informaron, hubo alta concordancia entre observadores para las características patológicas del CDIS. Esta fue mayor en el informe del tamaño tumoral y del ancho de los márgenes de resección, aunque también se observó concordancia en la comunicación del grado nuclear, la presencia de comedonecrosis y el estado de los márgenes de resección. La concordancia entre observadores se mantuvo alta antes y después de 1995.

La evaluación secundaria cambió el diagnóstico de CDIS por hiperplasia ductal atípica en 6 (1.6%) casos y por cáncer invasor en 9 casos (2.5%). En conjunto, esta segunda valoración permitió una evaluación más exacta del riesgo de recurrencia local en 100 casos (29%) (al aportar la información que faltaba) y condujo a un cambio significativo en el puntaje del IPVN en 58 casos (17%). El beneficio de las evaluaciones patológicas por expertos aumentó con el tiempo.

Luego de 1995, las revisiones secundarias permitieron una valoración del riesgo más precisa en 54 casos (23%) y produjeron un cambio significativo en el puntaje del IPVN en 54 casos (23%). Nueve pacientes (60%) con CDIS de bajo riesgo (de acuerdo con el puntaje IPVN) fueron reclasificadas como portadoras de enfermedad de riesgo intermedio; mientras que 11 de 80 casos (14%) inicialmente clasificados como enfermedad de riesgo intermedio fueron reclasificados a CDIS de alto riesgo.

Durante el período de estudio de 1982 a 2000, 350 pacientes fueron referidas a un radioterapeuta. Luego de la evaluación patológica experta, a 95 mujeres (27%) se les efectuó sólo CMC, a 61 de ellas (17%) mastectomía y a 160 (46%) CMC más radioterapia. Entre los casos evaluados luego de 1995, 58 (25%) fueron tratados con CMC sola, 121 (52%) recibieron terapia radiante adyuvante y 35 (15%) fueron tratadas con mastectomía.

## Discusión

En este estudio la valoración patológica experta cambió el diagnóstico de CDIS a cáncer invasor en 2.5% de los casos y a hiperplasia ductal atípica benigna en 2% de los casos.

Estos hallazgos corroboran los resultados de otros estudios y demuestran el papel crítico de la evaluación patológica secundaria en la distinción entre enfermedad benigna y cáncer de mama *in situ* o invasor.

A la mayoría de las mujeres con diagnóstico de CDIS se les ofrecerá cirugía mamaria conservadora seguida de radioterapia. Sin embargo, existe consenso general (sin información proveniente de estudios aleatorizados) que las mujeres con CDIS pequeños, de bajo grado, con amplios márgenes de resección (CDIS de bajo riesgo) pueden ser excluidas del tratamiento radiante. De manera inversa, a las pacientes con CDIS grandes, de alto grado y márgenes cercanos de resección se les puede ofrecer mastectomía debido al alto riesgo de recurrencia local luego del tratamiento conservador.

Por consiguiente, es necesario el informe completo y preciso de CDIS dado que los cambios en las valoraciones del riesgo pueden conducir a variaciones en la recomendación terapéutica. Según los autores, los resultados de este estudio demuestran que cuando se comunicó el tamaño tumoral, el grado nuclear, la comedonecrosis y el estado de los márgenes, la concordancia interobservador fue alta. Sin embargo, varios informes patológicos fueron incompletos. Desde 1982 a 2000, la mitad carecían de datos acerca del ancho de los márgenes de resección

y un tercio no informaban grado nuclear, presencia de comedonecrosis y tamaño tumoral. Si bien ha habido mejoría en la integridad de los informes a través del tiempo, un tercio de ellos aún carece de datos acerca del tamaño tumoral y el ancho de los márgenes; mientras que al 20% les falta información acerca de la comedonecrosis y el grado nuclear.

Según los expertos, una mayor conciencia y adhesión al informe sinóptico del CDIS, como lo recomiendan las guías de procedimiento actuales, puede producir una mejoría en la integridad de las valoraciones patológicas iniciales. La evaluación del impacto de la valoración patológica experta sobre el tratamiento representa un desafío, dado que las guías de procedimiento terapéutico cambiaron durante el período de estudio. Además, no se pudieron explicar las preferencias de las pacientes a través de una revisión retrospectiva de los registros.

Sin embargo, de los 350 casos incluidos en el estudio que fueron referidos para recibir terapia radiante posterior a la CMC, 27% fueron tratados con CMC sola y 17% con mastectomía. De manera similar, 25% de las mujeres derivadas entre 1996 y 2000 fueron tratadas sólo con CMC y 15% con mastectomía. Según los autores, esto sugiere que las evaluaciones patológicas secundarias pueden facilitar una valoración del riesgo más precisa que conduzca a un tratamiento más agresivo en aquellas mujeres con mayor riesgo de recurrencia o minimizar la morbilidad en las que presentan menor riesgo.

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que las evaluaciones por patólogos mamarios expertos continúan siendo necesarias en el manejo del CDIS. Las opiniones secundarias mejoran la valoración del riesgo de recurrencia local en la mitad de los casos de CDIS al aportar los datos ausentes en el 30%, además de cambiar significativamente la valoración del riesgo en 17% de los casos. Son necesarios esfuerzos adicionales para informar a los patólogos los datos requeridos por los oncólogos para valorar el riesgo individual de recurrencia y así evaluar los beneficios potenciales del tratamiento. Una mayor utilización de los informes sinópticos puede reducir la necesidad de las evaluaciones patológicas secundarias en el manejo del CDIS.

## 4 - Influencia de los Síntomas Premenstruales sobre el Equilibrio Postural y la Cinestesia durante el Ciclo Menstrual

Fridén C, Hirschberg AL, Saartok T y colaboradores

Section of Sports Medicine, Division of Surgical Sciences, Karolinska Institutet, Stockholm University College of Physical Education and Sports, Estocolmo, Suecia

*[The Influence of Premenstrual Symptoms on Postural Balance and Kinesthesia during the Menstrual Cycle]*

*Gynecological Endocrinology* 17(6):433-439, Dic 2003

---

*La mayor tendencia hacia la oscilación postural en la fase lútea en las mujeres que presentan síntomas de síndrome premenstrual podría predisponerlas a sufrir lesiones deportivas.*

---

### Introducción

Varios autores han propuesto la asociación entre las lesiones relacionadas con el deporte en las mujeres y el ciclo menstrual. Algunos grupos informaron tasas más altas de lesiones durante la fase lútea y los primeros días de la menstruación y sugieren que esto puede deberse a un deterioro en el equilibrio postural, la coordinación y la propiocepción producido por las variaciones

hormonales durante el ciclo menstrual. Se observó además que las mujeres con síntomas premenstruales se encontraban ante un mayor riesgo de sufrir lesiones.

El síndrome premenstrual (SPM) se caracteriza por las alteraciones cíclicas, físicas y del estado de ánimo que se presentan durante la fase lútea. Los síntomas más comunes incluyen irritabilidad, depresión, fatiga, distensión abdominal y dolor mamario a la compresión, y su gravedad se halla positivamente correlacionada con los niveles plasmáticos de estradiol. El estrógeno y la progesterona pueden actuar en el sistema nervioso central (SNC) mediante receptores de membrana para influir sobre los sistemas de transmisión. Existe evidencia de que los metabolitos de la progesterona interactúan con el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y los sistemas serotoninérgicos, respectivamente, y ambos sistemas parecen estar involucrados en la fisiopatología del SPM.

El objetivo de este estudio fue investigar la oscilación postural y la cinestesia de la articulación de la rodilla en mujeres que se encontraban en tres fases del ciclo menstrual, la fase folicular temprana (FFT) (bajos niveles de estrógeno, bajos niveles de progesterona), la fase ovulatoria (FO) (altos niveles de estrógeno) y la fase lútea media (FLM) (altos niveles de progesterona y estrógeno). También se investigó la relación de la oscilación postural y la cinestesia de la articulación de la rodilla con el SPM.

### Materiales y métodos

Participaron en el estudio 13 mujeres, con una media de edad ( $\pm$  DE) de 24.8 ( $\pm$  3.3) años, con ciclos menstruales regulares de 28.3  $\pm$  2.8 días. Ninguna de ellas había tomado anticonceptivos orales u otras hormonas en los 3 meses previos a ingresar en el estudio. Las medias de altura, peso e índice de masa corporal (IMC) fueron 170  $\pm$  5 cm, 66  $\pm$  7 kg y 22.8  $\pm$  2 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Las pacientes seleccionadas eran estudiantes sanas, no embarazadas y no fumadoras. Todas practicaban actividad física en forma moderada (hasta 2 sesiones de ejercicio físico por semana).

Las participantes fueron estudiadas durante dos ciclos menstruales consecutivos, mediante tres evaluaciones en cada uno de ellos. La primera fue realizada en la FFT, en los días 3 a 5 del ciclo menstrual. La segunda se efectuó en la FO, cuya detección se realizó por identificación del pico de hormona luteinizante (LH). La tercera evaluación se realizó en la FLM, que fue definida como +7 días posteriores a la ovulación, con un aumento simultáneo de los niveles séricos de progesterona. Los exámenes fueron realizados siempre a la misma hora del día en cada participante.

La oscilación postural fue medida mediante un disco de tobillo ubicado en un estatómetro, sostenido por cuatro barras. La evaluación comenzó con el disco estabilizado por las barras. Luego de 5 segundos éstas fueron simultánea y sorpresivamente retiradas, sin previa advertencia, volviendo inestable el disco por los siguientes 25 segundos. Cada paciente estuvo parada en una pierna con sus brazos a ambos lados del cuerpo. La posición exacta del pie se marcó en el disco y se utilizó para las tres evaluaciones. El valor medio de las tres mediciones de la pierna dominante, expresado en unidades arbitrarias (UA), fue registrado como el resultado de la oscilación postural total. La cinestesia de la articulación de la rodilla se midió mediante un dispositivo fabricado a medida.

Antes de la prueba, la participante se ubicó con las articulaciones a aproximadamente 20 grados de flexión mediante un goniómetro manual. Esta debía apretar un botón para indicar que podía detectar movimiento en sus articulaciones, y se le solicitó determinar si la dirección del movimiento era extensión o flexión. Se registró la diferencia en el ángulo de la articulación de la rodilla desde el comienzo hasta que la participante detectó el movimiento, y los valores medios para la pierna izquierda y derecha, respectivamente.

Se realizó una clasificación prospectiva de los síntomas del SPM y mediante la escala de clasificación *Cyclcity Diagnoser* (CD) se

diagnosticaron las características de sus ciclos. Esta escala consiste en cuatro parámetros negativos del estado de ánimo (depresión, fatiga, irritabilidad y tensión), tres parámetros positivos (alegría, cordialidad y energía) y cuatro síntomas somáticos (cefalea, edemas, dolor a la compresión mamaria y sangrado menstrual). Además contiene un puntaje que mide el funcionamiento social diario y el desempeño laboral. Se incluyó en el grupo de SPM a las mujeres que mostraron aumento significativo de al menos tres síntomas negativos durante 9 días del premenstruo en comparación con 9 días de la etapa mediofolicular, asociado a un deterioro social y ocupacional clínicamente significativo.

Para confirmar la fase del ciclo menstrual, las muestras de sangre se obtuvieron durante la mañana, luego de 15 minutos de reposo, antes de cada prueba física y se determinaron los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E<sub>2</sub>) y progesterona (P-4). La ovulación se determinó mediante la medición del pico de LH. El protocolo de prueba para la fase ovulatoria se realizó dentro de las 24 a 48 horas posteriores a su detección.

Todos los datos se presentaron como valores medios  $\pm$  DE y el número de observaciones. Se empleó un análisis de varianza de mediciones repetidas. El nivel de significación fue establecido en  $p < 0.05$ .

### Resultados

Ocho de las 13 mujeres presentaron al menos tres síntomas de características cíclicas (SPM), mientras que 5 de ellas no tuvieron ninguno o sólo uno de los síntomas. La mayoría de ellos fueron físicos, como dolor a la compresión mamaria, meteorismo y fatiga. El patrón de los síntomas difirió marcadamente entre el grupo con SPM y el que no lo presentó.

Las pacientes con SPM ( $n = 8$ ) mostraron oscilación postural significativamente mayor que las que no presentaron SPM ( $n = 5$ ) ( $p = 0.002$ ). Esta oscilación entre las mujeres con SPM durante la FFT, la FO y en la FLM fue de 64.1, 58.4 y 69.8, respectivamente, y para el grupo sin SPM fue de 53.5, 46.7 y 47.0, respectivamente.

Entre las mujeres con SPM (cíclicas) se observó una tendencia hacia mayor oscilación postural en la mitad de la fase lútea ( $p = 0.06$ ). Sin embargo, entre las pacientes sin SPM (no cíclicas), no se detectaron diferencias entre las distintas fases del ciclo.

Las mujeres con SPM tuvieron un umbral para la detección de movimientos pasivos en la articulación de la rodilla significativamente mayor que las que no tenían síntomas de SPM. Las mediciones de la cinestesia en la articulación de la rodilla en mujeres con SPM durante la FFT, la FO, y la FLM fueron 0.71, 0.81 y 0.82 grados/s, respectivamente, y en el grupo sin SPM fueron 0.46, 0.40 y 0.56 grados/s, respectivamente. No se detectaron diferencias significativas en ninguno de los grupos.

Los niveles de estradiol fueron bajos en la FFT y aumentaron en la FO y la FLM. Los valores de progesterona estuvieron aumentados en la FLM en comparación con las otras fases.

Se detectó ovulación en todos los ciclos excepto en uno. No se observaron diferencias significativas en los niveles hormonales entre los grupos con SPM y sin él.

### Discusión

Los resultados de este estudio demuestran que no existen diferencias en los niveles hormonales entre las mujeres con SPM y aquellas que no lo presentan, lo que coincide con los hallazgos de otros estudios. Debido a esto, las diferencias en las hormonas esteroides no parecen explicar las variaciones en la oscilación postural y en la cinestesia de la articulación de la rodilla en los dos grupos. En cambio, puede existir una diferencia en la sensibilidad del SNC a los diferentes niveles de esteroides sexuales, los que pueden afectar la función neurológica. Las



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

pacientes con SPM son menos sensibles en cuanto a la función motora controlada por el receptor GABA<sub>A</sub>, principalmente en los movimientos rápidos de los ojos. Estos efectos están relacionados con el SNC y el cerebelo y podrían explicar la diferencia entre los grupos en este estudio y la tendencia hacia mayor oscilación postural en la FLM de las mujeres con SPM.

La cinestesia o la sensación del movimiento de los miembros es producida mediante los mecanorreceptores de la piel, músculos, tendones, ligamentos y cápsulas articulares. El SNC recibe información desde estos receptores periféricos para definir el movimiento de la articulación. Sólo puede especularse si los esteroides sexuales afectan los receptores periféricos o si ejercen un efecto general sobre la función cerebral.

La mayor oscilación postural, especialmente en la FLM, y la disminución de la cinestesia en la articulación de la rodilla de las mujeres con SPM puede contribuir al mayor riesgo de lesiones.

### Conclusión

Este estudio demostró oscilación postural significativamente mayor y disminución de la cinestesia de la articulación de la rodilla entre las mujeres con SPM en comparación con aquellas que no presentaban síntomas de SPM.

Serán necesarios estudios más amplios para confirmar estos hallazgos y para determinar si la disminución del equilibrio postural y el deterioro de la cinestesia de la rodilla constituyen factores de riesgo para las lesiones relacionadas con el deporte.

## 5 - La Inducción de la Apoptosis por AN-152 en Células de Cáncer de Mama Humano Positivas para LHRH-R es Independiente del Sistema de Resistencia Multidrogas 1

Günther AR, Gründker C, Bongertz T y colaboradores

Department of Gynecology and Obstetrics, Georg-August-University, Göttingen, Alemania; Tulane University Medical Center and Veterans Affairs Medical Center, Nueva Orleans, EE.UU.

[Induction of Apoptosis by AN-152, a Cytotoxic Analog of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH), in LHRH-R Positive Human Breast Cancer Cells is Independent of Multidrug Resistance-1 (MDR-1) System]

Breast Cancer Research and Treatment 87(3):255-264, Oct 2004

---

*El análogo AN-152 que consiste en [D-Lys<sup>6</sup>]LHRH ligada en forma covalente a doxorubicina, induce la inhibición del crecimiento de las células de cáncer de mama que expresan el receptor.*

---

### Introducción

La presencia de receptores para la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH-R) ha sido informada en 52% a 64% de los cánceres de mama humanos. Su papel en las células cancerígenas aún no ha sido aclarado, pero tanto los agonistas como los antagonistas de la LHRH suprimen el crecimiento tumoral de las células positivas para LHRH-R *in vitro* e *in vivo*.

La expresión de este receptor en las células cancerígenas puede utilizarse para la quimioterapia dirigida con análogos citotóxicos de LHRH con el objetivo de reducir los efectos colaterales, en comparación con la quimioterapia sistémica convencional. El análogo AN-152, que consiste en [D-Lys<sup>6</sup>]LHRH ligada en forma covalente a doxorubicina, fue diseñado para la quimioterapia dirigida al receptor e induce la inhibición del crecimiento de las células del cáncer de mama humano que expresan LHRH-R.

La resistencia multidroga contra los fármacos lipofílicos, como la doxorubicina, es frecuente debido a la función de la bomba eyectora de glucoproteína P (GpP), producto del gen del sistema de resistencia multidroga 1 (MDR-1). A medida que la expresión de esta glucoproteína aumenta durante el tratamiento, se relaciona ampliamente con el grado de resistencia a la droga en las células tumorales.

La internalización mediada por receptor del conjugado AN-152 puede evitar los mecanismos de resistencia farmacológica relacionados con la bomba de eyección. El AN-152 puede ser hidrolizado parcialmente por la enzima carboxilesterasa sérica (EC), liberando su radical citotóxico doxorubicina antes de que alcance el objetivo. El agregado de diisopropil fluorofosfato (DFF), un inhibidor de la EC, prolonga significativamente el t(1/2) del AN-152.

En este estudio se caracterizó la expresión de LHRH-R en cuatro líneas celulares de cáncer de mama humano. Luego se comparó la eficacia del AN-152 y la doxorubicina en estas células mediante la cuantificación de la apoptosis inducida por estas drogas. Además, en un medio que contenía suero bovino fetal (SBF) se estudiaron los efectos del DFF sobre la especificidad del AN-152 para inducir la apoptosis mediada por LHRH-R y se comparó la expresión de la GpP inducida por doxorubicina y AN-152, en medios con suero bovino fetal (SBF) y sin él.

### Material y métodos

Las líneas celulares de cáncer de mama humano MCF-7, T47D, HCC-70 y ZR-75-1 se cultivaron en un medio suplementado con 10% de suero bovino fetal o con 0.5% de polivinil-pirrolidina. La concentración de ARN poliadenilado [ARNm poli(A)] en cada muestra se determinó mediante espectrofotometría. La primera hebra de ADNc fue generada por transcripción inversa de 1 µg de ARNm poli(A) mediante iniciadores. Se realizaron 35 ciclos de amplificación del ADNc mediante PCR. Las células fueron incubadas durante 1 hora con anticuerpo primario policlonal de conejo anti LHRH-R humano. Un anticuerpo anticonejo, streptavidina/biotina-peroxidasa (1:100), y diaminobenzidina sirvieron como sistema de detección para el anticuerpo primario. Para cuantificar la apoptosis se utilizó un procedimiento basado en la detección de la degradación avanzada de ADN.

Luego se realizó un análisis de citometría de flujo del ADN celular. En cada experimento se contaron 10<sup>5</sup> células que posteriormente fueron expuestas a concentraciones crecientes de AN-152 y doxorubicina desde 10 nM hasta 10 µM por 72 h antes de ser recolectadas.

Las enzimas carboxilesterasas en SBF pueden clivar rápidamente el AN-152, liberando el radical citotóxico doxorubicina. Para inhibir las EC en el medio de cultivo que contenía 10% de suero, las células fueron tratadas por 1 h con DFF antes del agregado de AN-152 o doxorubicina en concentraciones crecientes.

Los resultados están expresados como porcentajes de los respectivos controles y fueron agrupados antes de ser evaluados con análisis de varianza de una sola entrada, seguido de una prueba de Newman Keuls para la comparación de grupos individuales.

### Resultados

Para caracterizar las células en el sistema primero se analizó la expresión de ARNm para LHRH-R en las células de MCF-7, T47D, ZR-75-1 y HCC-70. Mediante PCR se detectó el ADNc del ARNm para LHRH-R en todas las células. La tinción inmunológica de las células de MCF-7, T47D y HCC-70 evidenció la expresión citoplasmática y de superficie de LHRH-R. Sin embargo, en las células de ZR-75-1 la inmunocitoquímica demostró intensa tinción citoplasmática para LHRH-R pero sólo escasa expresión de superficie. La expresión superficial de LHRH-R fue confirmada mediante el análisis de citometría de flujo.

Luego de 72 h de exposición a AN-152 o a doxorubicina a 100 nM, las células mostraron cambios morfológicos característicos de apoptosis, incluyendo burbujas en la membrana, desprendimiento y condensación citoplasmática y nuclear. El análisis de citometría de flujo reveló fragmentación de

ADN avanzada que permitió determinar el porcentaje de células apoptóticas.

#### Experimentos en células del medio con SBF

En las células de HCC-70 el AN-152 indujo apoptosis en el  $37.3 \pm 1.7\%$  de ellas, la que fue significativamente mayor que la causada por doxorubicina ( $30.0 \pm 4.4\%$ ) ( $p < 0.05$ ).

El tratamiento con AN-152 y doxorubicina también indujo apoptosis en las células de MCF-7 y en las de T47D, pero la diferencia no fue significativa. En las células de ZR-75-1 con escasa expresión de LHRH-R en su superficie, la apoptosis inducida por AN-152 fue menor que la provocada por doxorubicina, pero la diferencia tampoco fue significativa.

#### Experimentos en células del medio libre de suero

En las células de HCC-70 el AN-152 indujo apoptosis en el  $42.0 \pm 3.0\%$ , porcentaje significativamente mayor que el  $29.7 \pm 2.5\%$  causado por doxorubicina ( $p < 0.001$ ). Se obtuvieron resultados comparables en las células de T47D [ $36.7 \pm 4.5\%$  (AN-152) versus  $31.3 \pm 2.9\%$  (doxorubicina),  $p < 0.05$ ] y en las de MCF-7 [ $39.0 \pm 2.0\%$  (AN-152) versus  $24.0 \pm 1.7\%$  (doxorubicina),  $p < 0.001$ ]. En la línea ZR-75-1 con escasa expresión superficial de LHRH-R, la cantidad de células apoptóticas inducidas por AN-152 fue muy baja en comparación con la inducida por doxorubicina [ $18.7 \pm 2.1\%$  (AN-152) versus  $28.7 \pm 3.5\%$  (doxorubicina),  $p < 0.01$ ].

Para inhibir la actividad de la EC en el medio que contenía SBF las células fueron incubadas previamente por 1 h con el inhibidor DFF a  $0.25 \text{ mg/ml}$ . Este pretratamiento aumentó significativamente la apoptosis inducida por AN-152 en las células de MCF-7 que expresaban receptores para LHRH [ $44.8 \pm 2.6\%$  (AN-152 + DFF) versus  $25 \pm 2.2\%$  (AN-152),  $p < 0.001$ ], pero no influyó sobre el efecto de la doxorubicina.

Se obtuvieron resultados comparables en los experimentos realizados con células de HCC-70. Sin embargo, el efecto del DFF sobre la apoptosis inducida por AN-152 en las células de T47D fue menos pronunciado. Este inhibidor tampoco influyó sobre la apoptosis inducida por doxorubicina en estas células.

El tratamiento previo con DFF produjo inhibición completa de la apoptosis inducida por AN-152 en las células de ZR-75-1, las que presentaban baja expresión superficial de LHRH-R, pero no afectó la inducida por doxorubicina. Luego de la exposición a doxorubicina o AN-152 (ambos a  $100 \text{ nM}$ ) por 48 h, se estimó la expresión de GpP en la superficie celular mediante citometría de flujo en MCF-7, HCC-70, T47D y ZR-75-1. Cuando las células fueron conservadas en el medio que contenía SBF se detectó expresión de GpP aumentada en todas las líneas celulares al ser tratadas con doxorubicina, excepto en ZR-75-1.

En estas condiciones, en las células de MCF-7, T47D y HCC-70 el AN-152 también aumentó levemente la expresión de GpP, pero el efecto fue menor comparado al de la doxorubicina. El pretratamiento con DFF inhibió en forma casi completa la expresión de GpP inducida por AN-152 en estas células pero no redujo la expresión inducida por doxorubicina.

Cuando las células fueron conservadas en el medio libre de suero, la expresión de GpP aumentó luego de 48 h de exposición a doxorubicina en MCF-7, T47D y HCC-70, pero no en ZR-75-1. En cambio, el tratamiento con AN-152 por 48 h no aumentó la expresión de GpP en estas células.

#### Discusión

El objetivo de este estudio fue investigar más ampliamente el mecanismo de acción del AN-152 en las líneas celulares de cáncer de mama humano MCF-7, T47D, ZR-75-1 y HCC-70, *in vitro*. La presencia de LHRH-R en las células cancerígenas es un requisito para la respuesta antiproliferativa ante la exposición al AN-152.

Otro factor importante que puede determinar el éxito de la terapia con conjugados citotóxicos dirigidos es la estabilidad de la unión química que acopla el agente citotóxico al péptido transportador. Se demostró que la unión esterglutárica que liga la doxorubicina al péptido transportador en el AN-152 era

susceptible a la hidrólisis por la EC sérica.

También se demostró que al extender el t1/2 de esta unión éster mediante DFF, un inhibidor de la EC, la toxicidad del conjugado citotóxico puede ser reducida ampliamente en comparación con el radical citotóxico no conjugado. Sobre la base de estos resultados, en este estudio se utilizó DFF para suprimir la actividad de la enzima carboxilesterasa en el SBF. En las células LHRH-R positivas de MCF-7 y HCC-70 se observó que el pretratamiento con DFF dio como resultado un aumento significativo en la apoptosis sólo en las células tratadas con AN-152. Según los autores, esto indica que la internalización mediada por receptor de una molécula intacta de AN-152 desencadena una respuesta apoptótica más intensa que la exposición a una cantidad equimolar de doxorubicina.

En las células de ZR-75-1, que presentan una escasa expresión superficial de LHRH-R, el pretratamiento con DFF inhibió completamente la apoptosis inducida por AN-152 pero no afectó la inducida por doxorubicina. En los experimentos en los que no se utilizó DFF, cuando se compararon los efectos de AN-152 y doxorubicina sobre la apoptosis en el medio que contenía suero se detectó una diferencia significativa entre ambos agentes sólo en las células de HCC-70. De acuerdo con los autores es posible que debido a actividad de la enzima carboxilesterasa en el medio que contenía 10% de SBF, la mayor parte de la doxorubicina haya sido hidrolizada del transportador rápidamente, lo que enmascaró las diferencias entre los efectos de ambos agentes.

En el medio libre de suero el AN-152 fue más efectivo en las células de MCF-7, T47D, y HCC-70 que la doxorubicina, y en ZR-75-1 con baja expresión superficial de LHRH-R, el efecto apoptótico de la doxorubicina fue superior al del AN-152. Estos datos indican que la expresión de LHRH-R de superficie es un prerrequisito para que el AN-152 induzca la apoptosis.

La resistencia multidroga adquirida durante el tratamiento con antraciclinas se encuentra en relación directa con el grado de expresión de GpP en las células de cáncer de mama humano. En este estudio se demostró que la exposición a doxorubicina aumenta la expresión de esta glucoproteína en las células de MCF-7, T47D y HCC-70. Se observó un escaso aumento en la expresión de GpP en estas células luego de la exposición al AN-152, la que probablemente se deba a la liberación de la doxorubicina por la enzima carboxilasa en el medio que contenía suero. A la inversa, el agregado de DFF al medio bloqueó en forma casi completa el aumento de la expresión de GpP inducida por AN-152, pero no afectó la de la doxorubicina. En los experimentos realizados en el medio sin suero no se observó un aumento de la expresión de esta glucoproteína inducida por AN-152.

Según lo expresan los autores, este resultado demuestra que el AN-152 intacto no induce la expresión de GpP, lo que puede ser debido a su naturaleza más hidrofílica en comparación con la doxorubicina, o a su diferente internalización mediada por LHRH-R y a la ruta de transporte dentro de las células.

El hecho de que el pretratamiento con DFF haya evitado la regulación en aumento de GpP por AN-152 en la línea celular T47D, sin producir un aumento de la apoptosis, sugiere que el mecanismo involucrado es independiente de la expresión de esta glucoproteína.

En conclusión, estos resultados indican que el AN-152 es más efectivo que la doxorubicina para inducir la apoptosis en células de cáncer de mama humano LHRH-R positivas *in vitro* y sus mecanismos de acción difieren de manera significativa especialmente en las células que pueden adquirir resistencia a la doxorubicina por sobreexpresión de la proteína GpP.

Los expertos sostienen que estos resultados, en combinación con hallazgos previos, sugieren que el tratamiento con AN-152 puede beneficiar a las pacientes con carcinomas mamarios LHRH-R positivos aun en los casos de tumores resistentes a múltiples drogas.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.



## 6 - Agentes Insulino-Sensibilizantes como Tratamiento Primario de las Pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico

Kashyap S, Wells GA y Rosenwaks Z

Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canadá; Centre for Reproductive Medicine, Weill Sanford Medical College of Cornell University, Nueva York, EE.UU.

[Insulin-Sensitizing Agents as Primary Therapy for Patients with Polycystic Ovarian Syndrome]

Human Reproduction 19(11):2474-2483, Nov 2004

*La asociación de metformina y citrato de clomifeno parece ser muy efectiva además para el logro del embarazo en estas pacientes.*

### Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) tradicionalmente ha sido tratado con fármacos inductores de la ovulación como el citrato de clomifeno (CC). Más recientemente, las investigaciones que permitieron comprender la relación entre el SOP y la resistencia insulínica llevaron a la utilización de medicaciones sensibilizantes a la insulina, como la metformina, para la inducción de la ovulación. Sin embargo, a pesar de la amplia aceptación y utilización de esta terapéutica, la metformina nunca fue comparada con el CC en un estudio controlado aleatorizado.

La metformina reduce la respuesta insulínica por disminución de la gluconeogénesis hepática y de los niveles de andrógenos, lo que permite la restitución de un ciclo menstrual normal. Esta droga no confiere los mismos riesgos de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple que el CC dado que recupera la ovulación espontánea sin producir superovulación.

El objetivo de esta revisión sistemática consiste en evaluar la literatura disponible, los estudios controlados aleatorizados (ECA) y los de cohortes, respecto del empleo del CC *versus* la metformina para la inducción de la ovulación y el logro del embarazo.

### Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica computarizada de los últimos 25 años en las siguientes bases de datos: Medline, Premedline, Current Contents, Biological Abstracts, Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Database of Systematic Reviews y Embase llevada a cabo cada tres semanas entre agosto de 2002 y septiembre de 2003 para identificar nuevos artículos.

También se completó una búsqueda manual de las siguientes publicaciones: Fertility and Sterility, Human Reproduction, New England Journal of Medicine, Journal of Clinical Endocrinology y The Lancet. Asimismo se utilizaron diez años de conferencias de la *American Society of Reproductive Medicine*. Posteriormente, los artículos seleccionados fueron revisados para analizar los criterios de inclusión y exclusión.

La población en estudio estuvo conformada por mujeres con infertilidad primaria o secundaria, de 18 a 40 años, a las que se les diagnosticó SOP con las siguientes características: oligoovulación crónica (ciclos menstruales cada 35 días o menos de 6 períodos al año); infertilidad y una o más de las siguientes características: hiperandrogenismo crónico (niveles elevados de testosterona, deshidroepiandrosterona o androstenediona, hirsutismo clínico o acné); relación LH/FSH aumentada > 2.5; o criterios ecográficos de SOP. Tanto el grupo de estudio como el grupo control no debían tener otro diagnóstico de infertilidad y preferiblemente el espermograma debía ser normal.

Se buscaron las siguientes comparaciones: metformina *versus* placebo; metformina *versus* CC; metformina más CC *versus* placebo más CC. Se evaluaron dos resultados: la ovulación determinada por los niveles séricos de progesterona y el embarazo

determinado por la beta-HCG sérica y urinaria.

Los datos relevantes se registraron en una planilla de acuerdo con las características del estudio, las de las pacientes, información acerca de la intervención o exposición y evaluación de los resultados. Se utilizó la escala de Jadad para la evaluación de la calidad de los estudios controlados aleatorizados. La estimación del riesgo relativo (RR), con sus intervalos de confianza (IC), fue extraída de los ECA. Para determinar la significación de la asociación se empleó la prueba de chi cuadrado. La precisión de la búsqueda fue determinada por la fórmula de Normand.

### Resultados

La precisión conjunta de la estrategia de búsqueda fue de 0.76% (8/1057). Aunque no hubo límites en cuanto al idioma de publicación, todos los artículos recolectados estaban en inglés. Los ECA incluidos fueron publicados entre 1998 y 2002.

Todos los estudios, excepto uno, investigaron la relación metformina *versus* placebo. Todos excepto tres utilizaron el embarazo como resultado pero sólo un resumen evaluó el embarazo como resultado primario. Asimismo, todos los estudios excepto tres incluyeron mujeres infértiles con SOP como población de estudio.

Varios estudios intentaron comparar metformina más CC con CC solo o con placebo. Sin embargo, todos ellos lo hicieron de modo secuencial en las pacientes en las que no se logró gestación u ovulación con metformina. La duración de la intervención y el seguimiento varía de 1 a 6 meses. La metformina indujo la ovulación en 47% de las pacientes. Esta droga es 50% mejor que el placebo para inducir la ovulación en pacientes infértiles con SOP (RR 1.50) pero este beneficio no mejora necesariamente con mayor duración del tratamiento (> 3 meses, RR 1.37). La metformina además es beneficiosa para la regulación del ciclo de las pacientes fértiles que padecen SOP, en comparación con el placebo (RR 1.45; IC 1.11-1.90). Hasta la fecha no está confirmado el efecto beneficioso de la metformina *versus* placebo para el logro del embarazo (RR 1.07; IC 0.20-5.47). Esto puede deberse a que la mayoría de los estudios utilizaron la ovulación como resultado primario, a que aquellos que consideraron el embarazo tuvieron un período de seguimiento breve y a que la mayoría consistían en muestras de pequeño tamaño.

El análisis de metformina más CC *versus* CC solo o con placebo no está adecuadamente representado dado que el diseño del estudio para este componente no es un verdadero ECA o un diseño transversal, sino un estudio de diseño secuencial. Sin embargo, se realizó un análisis cuantitativo de los datos aportados para proveer alguna evaluación de las intervenciones para ovulación y gestación anteriormente mencionadas. Debido a las limitaciones de este diseño se observó que la metformina asociada a CC puede ser superior al CC solo o con placebo, respecto de la ovulación (RR 3.04; IC 1.77-5.24) y el embarazo (RR 3.65; IC 1.11-11.99).

### Discusión

Los criterios específicos para el diagnóstico de SOP aún no han sido completamente dilucidados. En el consenso de Rotterdam de 2003 se estableció que los criterios diagnósticos revisados incluyen dos de los siguientes hallazgos: oligoovulación o anovulación; signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo; ovarios poliquísticos y exclusión de otras etiologías.

La evidencia de que la hiperinsulinemia produce hiperandrogenismo, lo que a su vez afecta la fertilidad, es más convincente que los argumentos que sostienen que el hiperandrogenismo causa hiperinsulinemia. Inicialmente, la terapia primaria de las pacientes con SOP involucraba el *drilling* ovárico, posiblemente seguido de la inducción de la ovulación con CC o gonadotrofinas. Se sostenía que este procedimiento disminuía la producción de andrógenos ováricos. En la actualidad el tratamiento convencional para inducir la ovulación en estas pacientes es el CC. La tasa de éxitos de esta droga varía; se informó 80% para la ovulación y 30% a 40% para las gestaciones (Gorlitsky y col., 1978; Lunenfeld y col., 1991; Kousta y col., 1997; Imani y col., 1998, 1999). Veintisiete por

ciento de los embarazos se lograron dentro de los primeros tres meses de una dosis ovulatoria de CC (Imani y col., 1998). Algunos autores sugirieron que la inducción de la ovulación con CC por un período > 6 meses en pacientes con SOP adecuadamente seleccionadas puede proveer una tasa acumulativa de embarazos > 90%. Esta revisión provee evidencia de nivel 1a con respecto a la metformina *versus* placebo para la inducción de la ovulación y el embarazo. Los autores sugieren que la metformina es superior al placebo para inducir la ovulación en pacientes con SOP pero que su beneficio no es mayor con una terapia más prolongada (por ej. 3 meses).

La definición de SOP es muy importante para determinar el grupo de pacientes que tendrán respuesta óptima. En un grupo bien definido de pacientes con SOP que no se sienten afectadas por la infertilidad, la metformina también demuestra una ventaja significativa respecto del placebo para la restitución de la ovulación y la regulación de los ciclos menstruales.

Sin embargo, la información demuestra beneficio de la metformina *versus* placebo cuando el resultado considerado es el embarazo. El tiempo de seguimiento hasta el embarazo fue breve y en los estudios resumidos cuantitativamente éste no fue considerado un resultado primario. Cuando se comparó la metformina más CC con el CC o la metformina sola, pareció haber un beneficio significativo del tratamiento combinado para la ovulación y el embarazo en las pacientes con SOP, tanto hiperandrogénicas como obesas.

Sin embargo, la comparación de metformina más CC *versus* placebo con CC fue realizada en cada uno de estos estudios con un diseño secuencial, en lugar de un verdadero ECA o un diseño transversal.

Las pacientes con SOP pueden obtener otros beneficios además de la inducción de la ovulación con el tratamiento con metformina, como disminución de las tasas de abortos, menor incidencia de embarazos múltiples, de diabetes gestacional, de hiperestimulación ovárica y beneficios a largo plazo en la salud cardiovascular. Sin embargo, aún existe la necesidad de comparar directamente la metformina y el CC como agentes de primera línea para inducir la ovulación y lograr embarazos únicos en las pacientes con SOP bien definido.

## 7 - Controversias Actuales acerca de la Terapia Hormonal Combinada y los Riesgos Relativos para la Mama y el Endometrio

Ulrich LG

Gynaecological Clinic, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca

[Current Controversies about Combined Hormone Therapy and the Relative Risks to the Breast and Endometrium]

Climacteric 7(3):229-237, Sep 2004

---

*El aumento del riesgo de cáncer de mama con la terapia hormonal es relativamente bajo, pero estudios epidemiológicos recientes muestran que dicho riesgo es mayor al esperado cuando se administran terapias combinadas.*

---

### Antecedentes

La seguridad a largo plazo de la terapia hormonal (TH) ha estado en discusión por mucho tiempo desde la publicación de los estudios *Women's Health Initiative* (WHI), *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS y HERS II) y *Million*

*Women Study* (MWS).

Incluso el término terapia hormonal de reemplazo se encuentra en discusión y los estrógenos y progestágenos posmenopáusicos son actualmente referidos como TH, lo cual señala una terapia farmacológica más que un reemplazo fisiológico.

El riesgo relativo de los eventos adversos serios aceptados para cierto tipo de terapias depende de la gravedad de la condición tratada y de la disponibilidad de un tratamiento alternativo. Las indicaciones de la TH son el síndrome climatérico, que es considerado una cuestión de calidad de vida, y la prevención de la osteoporosis, para la cual se dispone de los bisfosfonatos y los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM).

El efecto de estas terapias alternativas solamente está bien documentado en mujeres con densidad mineral ósea baja o en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres sanas durante los estadios iniciales de la posmenopausia.

Muchos autores suscribieron la idea que la TH ofrecía protección contra la enfermedad coronaria sobre la base de los resultados de grandes estudios epidemiológicos. Sin embargo, los estudios WHI Y HERS mostraron que no existía protección contra dicha enfermedad tanto con los estrógenos equinos conjugados (CEE) solos como en combinación con acetato de medroxiprogesterona (MPA) y si un posible aumento del riesgo con la terapia combinada cuando ésta se inicia en la menopausia tardía. Aunque el WHI fue un estudio bien diseñado y a gran escala, su validez externa ha sido muy discutida en cuanto a las características de las pacientes, tales como la edad, el índice de masa corporal y la posibilidad de sesgo metodológico.

También se discute si el efecto sobre la enfermedad coronaria se relaciona con la asociación específica de estrógenos y progestina utilizada en el estudio WHI y si esto podía generalizarse a otras combinaciones de TH. Se dispone de pocos datos con las diferentes combinaciones, pero el estudio WELL-HART de prevención secundaria –con estradiol solo o en combinación con MPA comparado con placebo– mostró, al igual que el WHI, la falta de efecto sobre la estenosis coronaria. Un análisis por subgrupos del estudio WHI, entre otros, plantea la posibilidad de que los efectos adversos de la TH pueden tener lugar cuando ésta se inicia décadas después de la menopausia.

Ni el síndrome climatérico ni la prevención de la osteoporosis en la menopausia temprana justifican aumentos ni siquiera moderados de los eventos adversos serios. Sin embargo, cabe remarcar que existe una posible disminución del número de cánceres colorrectales, con seis cánceres menos cada 10 000 mujeres tratadas con TH por año, lo que puede ser un importante factor de decisión cuando se resuelve iniciar este tipo de terapia en las mujeres mayores. La tasa de supervivencia a 5 años es mayor para el cáncer de mama que para el de colon y mayor en las mujeres más jóvenes comparadas con las más añosas, por lo que la edad no sólo influye sobre el diagnóstico sino también en la supervivencia.

### Cáncer de mama

El efecto adverso más serio de la TH es el aumento del riesgo de cáncer de mama con el tratamiento a largo plazo. Todavía no está probado que la TH aumente la mortalidad y el aumento de la morbilidad no es muy coherente, con estimaciones distintas en diferentes estudios. De acuerdo con el WHI, este aumento es de 8 cánceres de mama cada 10 000 mujeres al año, y este estudio mostró que, en las mujeres histerectomizadas que solamente fueron tratadas con estrógenos sin progesterona, no hubo aumento del riesgo del cáncer de mama y, por el contrario, se constató una tendencia no significativa en términos de disminución del riesgo.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

Aunque la edad de los grupos estudiados fue similar, casi 40% de las mujeres de la rama medicada solamente con estrógenos no solo estaban histerectomizadas, sino que también habían sido ooforectomizadas, lo cual, cuando se lleva a cabo antes de la menopausia, confiere protección contra el cáncer de mama.

Los riesgos relativos de cáncer de mama en la rama de la TH combinada en los estudios WHI y HERS I-II fueron de 1.26 y 1.27, respectivamente, valores no muy diferentes al de 1.35 publicado por el *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Study*. Sin embargo, los estudios WHI y HERS fueron bien diseñados, aleatorizados y controlados, por lo que sus conclusiones deberían ser más sólidas que las de los estudios de observación. Ambos ensayos utilizaron estrógenos conjugados equinos y MPA, lo que puede ser relevante o no cuando se lo compara con otros estrógenos y progestágenos.

El ensayo *Danish Osteoporosis Prevention Study* (DOPS), originalmente diseñado como un estudio a 20 años, analizó los efectos de diferentes tipos de TH utilizando principalmente estradiol y acetato de noretisterona, pero también otras progestinas, pero se interrumpió prematuramente a los 10 años, cuando se publicaron los resultados del MWS. Los datos muestran que en el grupo asignado a TH no se constató aumento del riesgo de cáncer de mama a los 10 años. Es necesario apuntar que el aumento de los *odds ratio* observados en una de las ramas de tratamiento puede deberse también a factores relacionados con el estilo de vida de las mujeres estudiadas, en asociación con otras características de ellas, lo que los autores denominaron un "efecto no sano" en contraposición al pretendido "efecto sano" propuesto para la disminución del riesgo de enfermedad coronaria de los estudios de observación. Esto también puede explicar por qué el riesgo de cáncer de mama es mayor en dichos estudios cuando se los compara con los aleatorizados como el WHI y el HERS. Otra posibilidad es la regresión a la media en los ensayos aleatorizados por abandono de tratamiento, lo que en un análisis por intención a tratar tiende a minimizar las diferencias.

En resumen, se puede concluir que los resultados del WHI y del HERS muestran que el riesgo de cáncer de mama con la TH, si bien es posible, es en realidad pequeño, y que deben llevarse a cabo estudios aleatorizados que comparen bajas dosis de estrógenos con los estrógenos asociados con progestina en mujeres no histerectomizadas.

### Cáncer de endometrio

La publicación del estudio WHI confirmó los supuestos de que la TH combinada continua no aumenta el riesgo de cáncer de endometrio y el estudio HERS fue demasiado pequeño para agregar datos concluyentes sobre lo ya conocido en cuanto a este cáncer.

Sin embargo, los estudios de observación muestran que el uso de estrógenos sin progestágenos se asocia con un aumento del riesgo relativo de cáncer endometrial de 7 a 8 con la utilización continua por más de 5 años, valores que persistieron por 5 años más después de la interrupción de dicho uso.

Grandes estudios mostraron aumento del riesgo de hiperplasia endometrial con la administración de estrógenos sin progesterona, riesgo bajo con la terapia secuencial, ningún riesgo con la terapia combinada y, con algunas combinaciones específicas, un efecto que potencialmente favorece la reversión de la hiperplasia preexistente. Existen datos limitados que muestran que la liberación intrauterina de levonorgestrel es también capaz de revertir las hiperplasias endometriales preexistentes, como se demostró con la administración oral continua de estradiol y acetato de noretisterona.

### Estrategias de control

En virtud del precepto médico de *primum non nocere*, las terapias basadas en estrógenos solos deberían estar reservadas para mujeres histerectomizadas. Para algunas mujeres la colocación de dispositivos de liberación de progestágenos puede constituir una elección más adecuada. Otra posibilidad

es la resección endometrial, que fue evaluada en pequeños estudios de corta duración en relación con la hiperplasia, pero si bien la cirugía puede removerla, el cáncer inevitablemente recurre. Luego de la resección endometrial es recomendable que las mujeres sean tratadas con TH combinada para la protección de cualquier residuo endometrial.

La ecografía transvaginal es un método adecuado para controlar a las mujeres no tratadas, pero el grosor endometrial es más dependiente del tipo de TH que de la histología del endometrio. Así, con la TH combinada y la tibolona, medidas menores que 4 mm no excluyen patología endometrial y valores de más de 4 mm se asociarán frecuentemente con terapias solamente basadas en estrógenos o en la TH secuencial.

El tratamiento de mujeres con útero intacto medicadas con estrógenos sin progestágenos puede resultar en muchos casos en hiperplasia endometrial. El riesgo de la progresión a cáncer de endometrio es bajo sin atipia, pero dicha hiperplasia no es un hallazgo normal en mujeres con 5 años de posmenopausia, a menos que hayan sido tratadas con estrógenos.

Si bien no existen normas internacionales que indiquen cómo controlar el útero de mujeres medicadas solamente con estrógenos, otro método de control que se puede asociar a la ecografía transvaginal es la hidrosonografía para identificar pólipos endometriales, además de las biopsias ambulatorias de mujeres sin pólipos y la histeroscopia en quienes sí los presentan.

### Conclusiones

El aumento del riesgo de cáncer de mama con la TH es relativamente bajo, pero estudios epidemiológicos recientes muestran que dicho riesgo es mayor al esperado cuando se administran terapias combinadas. El uso de dispositivos intrauterinos de progestágenos es una alternativa válida aunque faltan datos de seguridad en el largo plazo en cuanto a la mama y el endometrio.

La protección endometrial depende de la dosis de progestágenos utilizada y de la duración del tratamiento, la administración continua es la alternativa más segura. El sangrado vaginal no es un factor de predicción de la histología endometrial y la ecografía transvaginal presenta limitaciones en las mujeres medicadas con TH. Las combinaciones de distintos métodos mejoran la sensibilidad diagnóstica. Deben preferirse las bajas dosis y, en lo posible, la TH debe ser reservada para el tratamiento del síndrome climatérico y la prevención de la osteoporosis en mujeres con riesgo elevado para esta enfermedad.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.