

Hallazgos

Los resúmenes de la sección Hallazgos corresponden a estudios publicados en prestigiosas revistas internacionales, generales o especializadas. Por lo general, cada trabajo de Hallazgos ocupa una página.

5 - Análisis sobre la Evitabilidad de las Defunciones Intraparto y Neonatales en el Parto a Término con Presentación Podálica. Revisión Enmascarada y Controlada

Krebs L, Langhoff-Roos J y Bødker B

Department of Obstetrics, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca

[Are Intrapartum and Neonatal Deaths in Breech Delivery at Term Potentially Avoidable?. A Blinded Controlled Audit]

Journal of Perinatal Medicine 30:220-224, 2002

un estudio controlado sobre el parto en presentación podálica a término, en ciego respecto de los resultados. En un análisis anterior sobre 24 100 neonatos nacidos en presentación podálica, 12 habían fallecido en el parto o en la primera semana de vida. La mayoría de los asesores que evaluaron los casos consideraron que 2 de cada 3 defunciones fueron evitables o posiblemente evitables mediante el mejoramiento de la atención. Los profesionales comprobaron atención prenatal subóptima en el 40% de los casos, valor que ascendió al 60% durante el parto. Sin embargo, estos resultados probablemente estén alterados por el sesgo en la evaluación que introduce el conocimiento del resultado antes del análisis. En el presente estudio, los autores investigan el tema mediante un estudio de casos y controles con asesores que ignoraban los resultados.

Por cada uno de los 12 casos de muerte perinatal se seleccionaron 2 controles (2 partos posteriores en el mismo hospital con igual tipo de parto planificado). El análisis incluyó los detalles de las complicaciones del embarazo, observaciones e intervenciones durante el parto y peso de nacimiento. Once obstetras evaluaron la información de los 12 casos y 23 controles, completaron un cuestionario estructurado sobre atención subóptima durante el embarazo y el parto, y clasificaron a los neonatos como casos o controles. Por último, los profesionales suplementaron la información con comentarios específicos respecto de la atención obstétrica.

El 50% de los obstetras estimó que el 42% de los casos y el 9% de los controles fallecieron durante el parto o en el período neonatal temprano. La atención prenatal fue considerada subóptima en el 17% de los casos y 4% de los controles, mientras que la atención intraparto se consideró subóptima en el 25% de los casos y 26% de los controles. La defunción fue potencialmente o posiblemente evitable en el 58% de los casos y el 17% de los controles. Por otra parte, los autores efectuaron más comentarios sobre la atención médica prenatal e intraparto en los casos. Los temas que surgieron con mayor frecuencia en este grupo comprendieron retraso de crecimiento intrauterino no diagnosticado durante el embarazo o al ingreso, observación e intervención inadecuadas en las gestaciones con preeclampsia, abrupción placentaria y posmadurez, prolongación del lapso entre la decisión de cesárea y su realización, y escasa empatía entre médico y paciente. Por otra parte, la presentación podálica no diagnosticada durante el embarazo y en el ingreso a la sala de partos, el monitoreo fetal insuficiente, la reacción inapropiada al trabajo de parto prolongado y a la desproporción entre feto y pelvis fueron puntos que no surgieron con mayor frecuencia en los casos.

Los resultados indican que la mayoría de las muertes perinatales en los partos en presentación podálica a término son potencialmente evitables mediante optimización de la atención médica. La auditoría controlada constituye una herramienta valiosa para mejorar la calidad de la atención obstétrica y validar las actividades de índole legal, concluyen los autores.

Las defunciones perinatales asociadas con parto en presentación podálica a término son potencialmente evitables mediante el mejoramiento de la atención médica.

La auditoría perinatal es una herramienta valiosa en la evaluación de la calidad de la atención médica. La valoración de los factores evitables y la identificación de la atención subóptima constituye una fuente importante de información clínica que se suma al conocimiento derivado de estudios descriptivos y controlados aleatorizados. En el contexto médico y ante la amenaza de juicios, el paradigma medicolegal influye en las decisiones del profesional. Los casos con evolución desfavorable son analizados en retrospectiva por profesionales inevitablemente influenciados por el conocimiento de los resultados. Ante la falta de evaluación de una eventual distorsión en las conclusiones, los autores llevaron a cabo

6 - Malformaciones Congénitas en 4 224 Niños Concebidos Luego de Fertilización *In Vitro*

Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA y colaboradores

TNO Prevention and Health, Department of Reproduction and Perinatology, Leiden, Países Bajos

[*Congenital malformations in 4 224 children conceived after IVF*]

Human Reproduction 17(8):2089-2095, 2002

El leve incremento en la incidencia de malformaciones congénitas en niños concebidos luego de procedimientos de reproducción asistida parece enteramente atribuible a las características maternas.

En la actualidad se considera que aproximadamente 1.5% de todos los recién nacidos en los Países Bajos es producto de concepción por fertilización *in vitro* (IVF) o inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI). Es probable que este porcentaje se incremente en el futuro como consecuencia de ciertos fenómenos demográficos y por el desarrollo de nuevos procedimientos de reproducción asistida.

Muchas investigaciones indican que probablemente las gestaciones posteriores a IVF tienen mayor riesgo de embarazo múltiple, mayor mortalidad perinatal, y riesgo aumentado de nacimiento pretérmino y menor peso al nacer en comparación con los niños que nacen de concepción espontánea. También se ha señalado que la IVF podría asociarse con mayor riesgo de desarrollo de malformaciones congénitas, como consecuencia de aberraciones cromosómicas o mutaciones puntuales originadas tal vez por teratógenos físicos o químicos. Algunos registros revelan mayor frecuencia de alteraciones del sistema nervioso central (SNC), particularmente defectos del tubo neural, y otras investigaciones encontraron mayor prevalencia de atresia del tracto gastrointestinal, de anomalías urogenitales y de malformaciones de las extremidades. Sin embargo, hay estudios que no pudieron confirmar dicho riesgo.

En la mayoría de los casos, señalan los autores, la falta de un grupo control adecuado hace difícil la interpretación de los hallazgos. Muchas investigaciones utilizan estadísticas de la población general como índice de referencia. Ello es incorrecto, ya que las mujeres que conciben con técnicas de reproducción asistida no son comparables a las madres en la población general, en términos de edad e historia obstétrica.

El objetivo del estudio es determinar la prevalencia de malformaciones congénitas en general y específicas entre niños nacidos luego de IVF (n = 4 224) en comparación

con niños concebidos en forma espontánea (n = 314 605).

La información derivó de tres registros nacionales perinatales y neonatales, señalan los expertos. El *National Perinatal Databases* contiene información de embarazos con edad gestacional de por lo menos 16 semanas. El *National Neonatology Databases* registra todos los recién nacidos internados en departamentos pediátricos neonatales dentro de los primeros 28 días de vida mientras que el *Paediatricians Register* incluye información acerca de las características físicas de los recién nacidos, inclusive malformaciones congénitas diagnosticadas durante el primer mes de vida. Los autores recuerdan que desde 1995, las tres bases de datos se conectan en forma anual. En el estudio actual se utilizó la información de los años 1995 y 1996.

Se observaron malformaciones congénitas en el 3.2% de los niños nacidos luego de IVF (n = 137) y en el 2.7% de los niños nacidos luego de concepción espontánea (n = 8 526). El *odds ratio* (OR) global para cualquier malformación de los recién nacidos posIVF respecto de los niños concebidos espontáneamente fue de 1.20. Se registraron OR similares en recién nacidos con malformaciones congénitas mayores, menores o no especificadas. Sin embargo, los OR dejaron de tener significación al realizar el análisis por subgrupos debido al pequeño número en cada uno de ellos.

Luego del ajuste según algunos factores de confusión (edad de la madre, paridad y características étnicas) el OR fue de 1.03. Con excepción de las categorías de malformaciones de la piel y de la pared abdominal y alteraciones sindrómicas y cromosómicas, los OR de los niños del grupo de IVF fueron ligeramente más altos para cada una de las malformaciones por sistemas.

Las diferencias alcanzaron significación sólo en relación con las anomalías cardiovasculares (OR = 1.56). Todas las cardiopatías congénitas fueron más frecuentes en niños concebidos por IVF, con OR que oscilaron entre 1.32 y 4.38, pero el único OR que alcanzó significación fue la malformación «arteria umbilical única» (OR = 1.93).

No se registró mayor riesgo de defectos del tubo neural en relación con la reproducción asistida, y aunque los OR de malformaciones específicas del SNC oscilaron entre 1.10 y 5.73, ninguna de las diferencias alcanzó significación estadística.

Las únicas alteraciones que ocurrieron más frecuentemente en niños concebidos por IVF fueron las malformaciones menores: arteria umbilical única, hernia inguinal, deformidad del pie y otras alteraciones esqueléticas y musculares no especificadas.

En teoría, comentan los expertos, el número de defectos congénitos podría incrementarse cuando la ovulación, fertilización o desarrollo embrionario ocurren en un ambiente artificial. En el estudio se comprobó sólo un leve aumento en el riesgo de malformaciones congénitas en niños concebidos por reproducción asistida, en comparación con aquellos que nacieron por concepción espontánea (OR = 1.2). No obstante, al considerar diversas variables maternas y obstétricas (mayor edad y menor número de partos) que pueden influir, el incremento en el riesgo desapareció (OR = 1.03). No se efectuaron controles según otros factores pediátricos porque el aumento del riesgo fue enteramente atribuible a variables maternas, añaden los expertos. El OR crudo fue sólo mayor en relación con las afecciones del sistema cardiovascular y otras malformaciones menores. Empero, el leve incremento en el riesgo no puede ser atribuible a factores relacionados con la fertilización asistida, afirman los autores.

7 - Actividad Proliferativa en Tumores Ováricos Primarios de Tipo Carcinoide

Resl M, Reslová T, Krejci E y colaboradores

Department of Pathology; Department of Obstetrics and Gynecology, The Charles University of Prague, Praga, República Checa

[*Proliferative activity in primary ovarian carcinoid tumors*]

Gynecological Endocrinology 17:1-6, 2003

Los resultados preliminares apuntan a la posible separación de tales tumores entre los de malignidad baja y los de malignidad intermedia en función de la expresión de marcadores de actividad proliferativa.

Habitualmente se considera que el pronóstico de los tumores carcinoideos de ovario es favorable. Sin embargo, al igual que lo que ocurre en tumores carcinoideos de otras localizaciones (pulmón) existen variedades con elevado potencial de proliferación y pronóstico adverso. La determinación de la actividad proliferativa, mediante inmunohistoquímica, puede ser un factor de ayuda en la identificación de aquellas neoplasias de peor pronóstico. En el estudio, los autores comunican los hallazgos de este tipo de tumor en 6 pacientes.

En una de las mujeres, el tumor carcinoide de ovario era componente de un teratoma ovárico maduro mientras que en las 5 restantes era un tumor carcinoide ovárico primario. Todos las neoplasias tenían un fenotipo endocrino tal como lo demostró la positividad de cromogranina A, sinaptofisina, leu-7 o la proteína 9.5.

La actividad proliferativa se determinó por la detección de topoisomerasa II- α y del antígeno Ki-67 en más de 50 campos a gran aumento, y se calculó a partir del número de núcleos positivos por 10 campos (2 mm²). El tejido fue estudiado según el protocolo aceptado por la Organización Mundial de la Salud. El índice de proliferación, por inmunohistoquímica, se comparó con el índice mitótico contado en la misma región del tumor en cortes teñidos con hematoxilina y eosina.

La primera mujer tenía 46 años, era premenopáusica y consultó por malestar abdominal inferior. No presentaba signos de síndrome carcinoide. La miomatosis uterina y el ovario derecho agrandado fueron motivo de histerectomía y ooforectomía ipsilateral. El tumor tenía 8 cm en su diámetro máximo, era de apariencia quística y se localizaba en la pared engrosada. Microscópicamente, las estructuras carcinoideas estaban bien delimitadas y se ubicaban en la pared del teratoma maduro formado por estructuras del árbol bronquial. El tumor fue fuertemente positivo para la proteína S-100, un hallazgo típico de los carcinoideos paraganglioides. Once años después de la cirugía, la enferma estaba bien y sin recurrencia del tumor.

En la segunda paciente, posmenopáusica de 60 años, un estudio de rutina reveló una masa en el ovario. No había síntomas endocrinológicos típicos de tumores carcinoideos. Tres años más tarde fue sometida a remoción de la masa

en el ovario derecho sin evidencia de diseminación metastásica. El tumor tenía superficie lisa y una configuración sólida sin necrosis o hemorragia. Microscópicamente se comprobó un patrón carcinoide mixto con predominancia acinar. Cinco años después del diagnóstico inicial la enferma falleció por hemorragia cerebral sin evidencia de recurrencia tumoral.

En el tercer caso, una mujer posmenopáusica de 57 años, se comprobó un tumor ovárico adherido al colon que fue tratado con cirugía. No había evidencia de diseminación a la cavidad peritoneal. El aspecto macroscópico del tumor era homogéneo mientras que la histología reveló predominancia de acinos. Luego de 12 años la enferma estaba bien y libre de enfermedad.

La cuarta paciente tenía 69 años y refería varias semanas de color abdominal. Se efectuó cirugía para extirpar la masa tumoral en el ovario izquierdo. La neoplasia tenía aspecto quístico con contenido hemorrágico. A los 4 meses estaba libre de síntomas.

La quinta enferma tenía 47 años y síndrome climatérico, medicada desde hacía tres años con tratamiento hormonal sustitutivo. La ecografía reveló un ovario de 6 cm, mioma y desviación uterina. Se realizó histerectomía con ooforectomía bilateral y extirpación del epilón y apéndice. Macroscópicamente, ambos ovarios estaban agrandados, eran nodulares y sólidos. Las metástasis peritoneales tenían la misma apariencia. Histológicamente se comprobó carcinoide de tipo mixto sin necrosis con abundante estroma fibromuscular. Unos 18 meses después del diagnóstico y luego de varios ciclos de quimioterapia, la enferma sobrevivía aunque con evidencia de ascitis.

El último caso es de una paciente de 44 años que desarrolla distensión abdominal por ascitis dos meses antes del diagnóstico. No había sintomatología endocrina a pesar de los niveles elevados de 5-HIAA. Durante la cirugía se comprobaron metástasis en ovario contralateral, peritoneo e hígado. Luego de varios cursos de quimioterapia la enferma falleció a los 20 meses del diagnóstico inicial. En los casos 1 a 6, el número de núcleos positivos para topoisomerasa fue de 10.7, 5.8, 3.7, 1.0, 166 y 168, respectivamente. En igual orden, la expresión de Ki-67 según los núcleos positivos fue de 5.2, 4.4, 0.6, 0.2, 168 y 163. El índice mitótico fue de 0.4, 0.5, 0.1, 0.1, 4.4 y 23.8, respectivamente.

Los autores recuerdan que los carcinoideos de ovario representan menos del 0.1% de todos los carcinomas ováricos. Habitualmente aparecen en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas. El síndrome carcinoide, observable en casi la cuarta parte de las pacientes, el nivel de 5-HIAA y la presencia de marcadores tumores contribuyen al diagnóstico. Sin embargo, una de las enfermas con niveles elevados de 5-HIAA no mostraba síntomas característicos. A pesar de que se ha considerado que el tamaño del tumor era un elemento determinante en la expresión clínica endocrina, el estudio actual señala la participación de otros factores.

Los hallazgos hacen suponer que el tejido ovárico puede estar involucrado en carcinoideos primarios con elevado potencial de proliferación y comportamiento biológico más agresivo. De acuerdo con los resultados preliminares, estos simples criterios de marcación podrían ser empleados con finalidad pronóstica. En la serie actual, las dos pacientes con actividad proliferativa elevada tenían diseminación peritoneal. La determinación del potencial de proliferación evitaría la necesidad de contar el índice mitótico, sujeto a más margen de error. En este contexto, la topoisomerasa II- α y la expresión del Ki-67 podrían considerarse marcadores adecuados, concluyen los expertos.

8 - La Calidad del ADN de los Espermatozoides Predice los Resultados de la Inseminación Intrauterina. Estudio de Cohorte Prospectivo

Duran EH, Morshedi M, Taylor S y Oehninger S

The Jones Institute for Reproductive Medicine, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, EE.UU.

[Sperm ADN Quality Predicts Intrauterine Insemination Outcome: A Prospective Cohort Study]

Human Reproduction 17(12):3122-3128, 2002

La cantidad de folículos, la edad de los integrantes de la pareja y la calidad del ADN espermático pronostican los resultados de la inseminación intrauterina.

La inseminación intrauterina (IIU) es ampliamente utilizada para el tratamiento de la infertilidad, con una variedad de indicaciones que incluyen infertilidad masculina no severa, infertilidad inexplicable, hostilidad del moco cervical y trastornos ovulatorios. Para incrementar las posibilidades de embarazo, generalmente se la sincroniza con la ovulación. El procedimiento comprende el fraccionamiento o lavado de espermatozoides móviles previo a su introducción en la cavidad uterina. El éxito de la intervención varía, con tasas de gestaciones que oscilan entre el 5% y 66% por ciclo. La edad materna, espesor endometrial, etiología y duración de la infertilidad, presencia y tipo de estimulación ovárica, momento y cantidad de inseminaciones, porcentaje de espermatozoides con morfología normal, tipo y porcentaje de motilidad y cantidad de espermatozoides móviles inseminados determinarían los resultados de la IIU. En la presente experiencia los autores investigaron el valor pronóstico del grado de fragmentación del ADN y de la estabilidad de los espermatozoides, así como los parámetros convencionales del semen, en los resultados de la IIU.

La muestra incluyó a 119 parejas que requirieron IIU, con un total de 154 ciclos, naturales o estimulados. Para

la estimulación ovárica las pacientes recibieron citrato de clomifeno, gonadotrofinas o ambos. La maduración folicular fue controlada mediante ecografía transvaginal seriada y niveles plasmáticos de estradiol (E_2). La IIU se efectuó a las 36 horas de administrada la gonadotrofina coriónica humana (hCG). La administración vaginal diaria de 50 mg de progesterona permitió el mantenimiento de la fase lútea. Los niveles plasmáticos de β -hCG se determinaron a las 2 semanas del procedimiento. La gestación clínica fue definida por la visualización ecográfica transvaginal del saco gestacional intrauterino. Por otra parte, la evaluación del semen comprendió la concentración y morfología de los espermatozoides y los parámetros de motilidad. Los espermatozoides provenientes de muestras con menos de 1×10^6 células redondas fueron lavadas en fluido tubárico, suplementados con albúmina plasmática, centrifugados y resuspendidos con fluido tubárico y albúmina plasmática. Los espermatozoides de muestras con más de 1×10^6 células redondas se aislaron a partir de la separación por gradiente de densidad mediante centrifugación. Las poblaciones purificadas de espermatozoides altamente móviles recuperadas fueron lavadas en fluido tubárico y albúmina plasmática y resuspendidas. Una alícuota de 100 μ l de la suspensión final fue utilizada para su tinción con naranja de acridina, que evalúa la estabilidad de los espermatozoides, y en la prueba TUNEL (reacción de la enzima desoxinucleotidil terminal transferasa que incorpora nucleótidos marcados a las fragmentaciones del ADN) para la identificación de espermatozoides con ADN fragmentado.

Las parejas se sometieron al procedimiento debido a infertilidad inexplicable, oligoovulación, infertilidad masculina, endometriosis, trastornos hipotalámicos y adherencias intrauterinas. La concentración de espermatozoides luego del procesamiento y la cantidad de células móviles recuperadas fueron significativamente superiores en las muestras lavadas respecto de las preparadas mediante centrifugación. Las últimas presentaron mayor porcentaje de motilidad, de espermatozoides rápidos y de fragmentación del ADN luego de la recuperación. De los 154 ciclos evaluados, 13 culminaron en gestaciones, con una tasa de embarazo del 8.4% por ciclo y del 10.9% por paciente. En estos casos, el grado de fragmentación del ADN posterior a la preparación fue significativamente inferior (7.3) al de los otros pacientes (13.9), sin otras diferencias en los parámetros espermáticos. Cabe destacar que ninguna mujer inseminada con muestras portadoras de más del 12% de espermatozoides con ADN fragmentado quedó embarazada y que en 2 participantes que sufrieron abortos se utilizaron muestras con los mayores grados de fragmentación del ADN. El análisis estadístico identificó como factores pronósticos de resultados negativos a la menor cantidad de folículos, la mayor edad de los integrantes de la pareja y el mayor grado de fragmentación del ADN espermático.

El presente es el primer informe en determinar que la calidad del ADN espermático es un factor pronóstico de la fertilización y gestación *in vivo*. Los otros 2 factores detectados, cantidad de folículos y edad materna, son indicadores de la calidad y disponibilidad de los gametos femeninos, determinantes importantes de resultados favorables en la reproducción asistida. Los autores estiman necesaria la evaluación de la calidad del ADN de los espermatozoides como parte del análisis de rutina del semen en pacientes que consultan por infertilidad, independientemente de la conducta terapéutica.

9 - Posibilidad de que la Eclampsia en el Posparto Tardío sea Evitable

Chames MC, Livingston JC, Ivester TS y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati; Department of Obstetrics and Gynecology, E.H. Crump Women's Hospital, University of Tennessee, Memphis, EE.UU.

[Late Postpartum Eclampsia: A Preventable Disease?]

American Journal of Obstetrics and Gynecology
186(6):1174-1177, Jun 2002

La evaluación temprana de los síntomas de preeclampsia en el posparto es fundamental para evitar la aparición de eclampsia.

La eclampsia es una complicación obstétrica infrecuente y grave, asociada al 15% de la mortalidad materna en EE.UU. En ciertas poblaciones, señalan los autores, constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y fetal. La entidad puede desarrollarse antes, durante o después del parto. En el posparto, las convulsiones se presentan dentro de las primeras 48 horas e incluso después (posparto tardío). En el mundo occidental, la tasa de eclampsia disminuyó como resultado de la institución universal de la atención prenatal, detección temprana de la preeclampsia, tratamiento adecuado de las mujeres con preeclampsia grave y empleo de sulfato de magnesio en el parto e inmediatamente después del alumbramiento. En la presente experiencia los autores analizan 5 años de experiencia para determinar si los protocolos actuales modificaron la incidencia de la eclampsia y evaluar el valor pronóstico de los síntomas tradicionales en el desarrollo de la entidad durante el posparto.

Los datos analizados incluyeron información demográfica de la muestra, momento de aparición de las primeras convulsiones en relación con el alumbramiento, síntomas prodrómicos asociados, hallazgos de laboratorio, estudios de diagnóstico por imágenes, empleo de sulfato de magnesio, terapia antihipertensiva, seguimiento clínico y patologías asociadas. La eclampsia

fue definida como el desarrollo de convulsiones en mujeres con signos y síntomas clínicos de preeclampsia. La patología del posparto tardío fue definida por el inicio de convulsiones después de las 48 horas del alumbramiento. Las pacientes que experimentaron eclampsia en el posparto tardío fueron sometidas a estudios de diagnóstico por imágenes para descartar la presencia de patologías en el sistema nervioso central que precipitaran las convulsiones (infecciones, tumores, hemorragias y trombosis). La eclampsia se consideró evitable en quienes consultaron al médico debido a la aparición de signos o síntomas propios de la preeclampsia y no fueron evaluadas ni tratadas apropiadamente. La entidad fue considerada posiblemente evitable en pacientes con cefaleas persistentes, visión borrosa, dolor epigástrico, náuseas o vómitos que no consultaron obstetra debido a que desestimaron su importancia.

La población de estudio incluyó 89 pacientes. Cuatro de las 6 mujeres que desarrollaron eclampsia en el posparto temprano habían recibido el diagnóstico de preeclampsia durante el embarazo: 2 completaron 24 horas de terapia con sulfato de magnesio, una experimentó convulsiones con la droga y una no fue tratada. Las otras 2 púérperas presentaron eclampsia del posparto sin evidencia clínica de preeclampsia prenatal o intraparto. En contraste, sólo el 21.7% del grupo con eclampsia del posparto tardío fue diagnosticado con preeclampsia. Estas pacientes presentaron con mayor frecuencia cefaleas, sintomatología visual y al menos un síntoma de preeclampsia. El 52.2% de las mujeres con eclampsia en el posparto tardío evidenció 2 o más síntomas, valor que alcanzó el 40.9% en aquellas que desarrollaron convulsiones de inicio más temprano. Cabe destacar que sólo 7 (33%) de las 21 púérperas con síntomas de preeclampsia consultaron al médico; en 6 casos (86%) los autores consideraron que las convulsiones fueron evitables debido a que el profesional no consideró o sospechó el diagnóstico de preeclampsia en presencia de hipertensión y síntomas compatibles con la entidad. Además, en la mayoría de estos casos no se efectuaron pruebas de laboratorio. La séptima paciente fue hospitalizada con náuseas y vómitos. Debido a que se mantuvo normotensa y sin proteinuria, sus convulsiones no fueron consideradas como evitables. Las 14 mujeres restantes estimaron que la sintomatología no requería la consulta al médico. Por otra parte, en una paciente que desarrolló eclampsia en el posparto tardío la venografía por resonancia magnética evidenció trombosis del seno transverso. Para finalizar, la neumonía por aspiración fue la complicación más frecuente en todos los casos de eclampsia, seguida de edema pulmonar, derrame pleural, coagulación intravascular diseminada y desprendimiento de retina.

Los hallazgos de la experiencia revelan que un tercio de los casos de eclampsia tiene lugar luego del alumbramiento, y la mayoría de ellos en el período tardío del posparto. El fenómeno se debe a la insuficiente educación de la paciente respecto de la posibilidad de experimentar eclampsia durante el posparto. Por ello, es fundamental que las púérperas tengan conocimiento de que aunque dieron luz, todavía están en riesgo de desarrollar la enfermedad y que deben estar atentas frente a la aparición de cierta sintomatología. Los autores estiman que el monitoreo continuo, así como la consulta y evaluación a tiempo de los síntomas pueden impedir, en algunas pacientes, la progresión a eclampsia en el posparto tardío.

10 - Medición de las Inhibinas A y B en Adolescentes y Adultas Jóvenes con Síndrome de Turner y sin Signos de Pubertad Espontánea

Gravholt CH, Naeraa RW, Andersson AM y colaboradores

Medical Department M (Endocrinology and Diabetes) and Medical Research Laboratories, Arhus Kommunehospital, Pediatric Department, Skejby Sygehus, Arhus University Hospital, Dinamarca

[Inhibin A and B in Adolescents and Young Adults with Turner's Syndrome and no Sign of Spontaneous Puberty]

Human Reproduction 17(8):2049-2053, 2002

Los niveles detectables de inhibinas A y B parecen indicar ovarios funcionales o parcialmente funcionales en algunas pacientes con síndrome de Turner.

Las mujeres con síndrome de Turner (ST) presentan baja estatura e insuficiencia gonadal, con niveles elevados de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) entre los 2 y 5 años de vida y después del inicio normal de la pubertad. Sin embargo, en el período neonatal y a partir de los 5 años los valores de FSH y LH son comparables con los de controles sin el síndrome. En la edad adulta, como en otras entidades de hipogonadismo hipergonadotrópico, los niveles de FSH y LH alcanzan los de la menopausia. Por otra parte, las inhibinas son glucoproteínas diméricas producidas por los ovarios, compuestas por una subunidad α y una subunidad β_A , denominada inhibina A, o subunidad β_B , denominada inhibina B. Las glucoproteínas ejercen un efecto de retroalimentación negativa en la secreción de FSH. Las células de la granulosa del folículo dominante y

el cuerpo lúteo son las principales fuentes de inhibina A, mientras que la inhibina B es secretada por los folículos en desarrollo. En la pubertad temprana y fin de la niñez de las pacientes con ST, resulta difícil determinar la evidencia de función endocrina gonadal debido a que con frecuencia los niveles de FSH y LH no son concluyentes. Por ello, los autores consideran que las inhibinas A y B podrían ser de utilidad como marcadores en la evaluación de la función ovárica de estas pacientes. En la presente experiencia compararon los valores de estas glucoproteínas en jóvenes con ST y en controles prepúberes y púberes.

La muestra incluyó a 24 pacientes con edades comprendidas entre los 9 y 20 años con diagnóstico de ST verificado mediante cariotipificación cromosómica. El examen físico, la falta de menstruación y la valoración de la FSH establecieron la ausencia de función ovárica espontánea. Todas las pacientes se encontraban bajo tratamiento con hormona de crecimiento, mientras que algunas recibieron bajas dosis de estrógenos para inducir la pubertad. Por otra parte, los controles incluyeron a 94 jóvenes, 60 prepúberes y 34 púberes. Los parámetros bioquímicos evaluados incluyeron inhibinas A y B, FSH y LH. Los autores contaron con varias muestras de los casos, obtenidas durante un período de 4 años. El límite de detección de la inhibina A ascendió a 7 pg/ml, valor que alcanzó a 20 pg/ml para la inhibina B. Por último, el examen físico incluyó estadio de Tanner, peso, altura e índice de masa corporal (IMC).

La edad, peso, altura e IMC fueron superiores en las pacientes respecto de los controles prepúberes. En las determinaciones iniciales los autores no encontraron niveles detectables de inhibina A en los casos y en 59 de los 60 controles. Los valores de inhibina B en las pacientes no llegaron a 20 pg/ml, mientras que 53 controles presentaron concentraciones detectables de la glucoproteína. Por otra parte, los niveles de FSH y LH fueron superiores en los casos. Sin embargo, el análisis reveló superposición entre los grupos, y en 5 pacientes los niveles de FSH y LH fueron similares a los de los controles. Tres de estas 5 jóvenes, que no recibieron estrógenos durante el estudio, nunca exhibieron niveles detectables de inhibinas. Sin embargo, las muestras seriadas mostraron niveles de inhibinas por encima del nivel de detección en las otras 2 adolescentes con bajos niveles iniciales de FSH y LH. Cabe destacar que estas pacientes recibieron estrógenos durante la experiencia. Por otra parte, el peso de los casos fue menor en comparación con los controles púberes, sin diferencias en la edad e IMC. Las pacientes evidenciaron niveles inferiores de las glucoproteínas, con detección de inhibinas A y B en 23 y 32 controles, respectivamente. Por último, el análisis reveló valores de FSH y LH significativamente superiores en los casos.

En teoría, la mayoría de las pacientes con síndrome de Turner no debería producir inhibinas A o B, debido a la destrucción temprana de los folículos y a la ausencia de óvulos viables después del nacimiento. De hecho, los principales resultados de la experiencia sustentan la hipótesis, y las inhibinas no son detectables en adolescentes sin signos de función ovárica. Sin embargo, la evaluación de muestras seriadas mostró que algunas de estas pacientes pueden producir inhibinas, lo cual parece indicar presencia de folículos viables. Los autores consideran que trabajos prospectivos con muestras de sangre seriadas, biopsias ováricas y estudios de diagnóstico por imágenes permitirán profundizar en la función ovárica de adolescentes con síndrome de Turner.

11 - Biopsia del Ganglio Linfático Centinela Posterior al Tratamiento Quirúrgico. Nueva Opción para Pacientes con Carcinoma de Mama Primario o Localmente Recurrente

Rush Port E, Fey J, Gemignani L y colaboradores

Breast Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

[*Reoperative Sentinel Lymph Node Biopsy: A New Option for Patients with Primary or Locally Recurrent Breast Carcinoma*]

Journal of the American College of Surgeons
195(2):167-172, Ago 2002

La biopsia del ganglio linfático centinela posterior a una biopsia o a la disección de ganglios linfáticos axilares es realizable y precisa en ciertas pacientes con cáncer de mama.

La biopsia del ganglio linfático centinela (GLC) permite la estadificación de los ganglios linfáticos axilares en enfermas con cáncer de mama primario operable. Diversos estudios demostraron que el procedimiento es factible y preciso, señalan los autores. Una proporción creciente de pacientes elige la terapia conservadora de mama (TCM), y aproximadamente entre el 10% y 15% tendrá enfermedad localmente recurrente en los 10 años posteriores. La mastectomía de rescate constituye la estrategia de elección en estos casos. Asimismo, entre el 10% y 15% de las mujeres con carcinoma ductal *in situ* (CDIS) sometidas a TCM desarrollan recidiva local. El tratamiento en estos casos comprende la mastectomía de rescate, con disección de los ganglios linfáticos axilares

(DGLA) en caso de recurrencia invasiva. Aunque la TCM previa constituye una contraindicación para la biopsia del GLC, la eficacia de la última en la enfermedad primaria podría ser de utilidad ante la necesidad de reoperación. En la presente exposición los autores describen su experiencia con la biopsia de GLC en una serie de pacientes previamente sometidas a cirugía axilar.

Entre 1996 y 2001 los autores realizaron 3 490 biopsias de GLC. El 1% de los procedimientos se efectuó en mujeres sometidas a cirugía axilar previa con recurrencia posterior a biopsia de GLC o DGLA (69%), biopsia de GLC reciente o infructuosa o DGLA inadecuada (22%) y cirugía axilar previa por patología no asociada (9%). En todos los casos se procedió al mapeo combinado con coloración y marcación con isótopo. Los ganglios centinelas negativos fueron seccionados y teñidos con hematoxilina-eosina y anticítokeratina, mientras que los otros ganglios linfáticos se trataron sólo con hematoxilina-eosina.

En 24 de los 32 casos (75%), los autores identificaron uno o más GLC. La extirpación anterior de menos de 10 ganglios linfáticos se asoció con mejores resultados. En el 71% de los procedimientos exitosos se extirparon uno o más ganglios linfáticos no centinelas. De las 7 pacientes restantes, 2 fueron sometidas a DGLA completa, 3 presentaron CDIS o recurrencias microinvasivas y 2 eligieron sólo la biopsia de GLC. En el 13% de los procedimientos exitosos se detectaron GLC positivos. Dos de estos casos correspondieron a enfermas en quienes se extrajeron menor cantidad de ganglios linfáticos en los procedimientos anteriores, mientras que la otra fue sometida a DGLA sin información respecto de la cantidad de ganglios linfáticos eliminados. Por otra parte, la biopsia de GLC fue infructuosa en 8 casos. Seis pacientes fueron sometidas a DGLA anterior con extirpación de más de 9 ganglios linfáticos. En la reintervención se extrajeron ganglios linfáticos no centinela en 3 de estos 6 enfermas, todos negativos. Por otra parte, una paciente con extirpación previa de 5 ganglios linfáticos presentó recurrencia de CDIS, mientras que otra, con antecedente de la eliminación de un ganglio linfático, desarrolló recurrencia microinvasiva y presentó un ganglio linfático no centinela que fue eliminado en la reintervención. A una de estas pacientes, sometida previamente a DGLA completa y disección del ganglio linfático supraclavicular debido a un melanoma en extremidad superior, se le diagnosticó cáncer de mama reciente. Cuatro enfermas fueron sometidas a biopsia de GLC por recurrencia local con el antecedente de mastectomía, con reconstrucción o sin ella. La identificación de uno o más GLC fue exitosa en el 50% de estos casos. Finalmente, ninguna paciente presentó recurrencia axilar durante el seguimiento, que varió entre 1 y 40 meses.

Aunque la experiencia inicial con la biopsia del ganglio linfático centinela en el cáncer de mama se limitó a pacientes con tumores invasivos pequeños y axila clínicamente negativa, las indicaciones del procedimiento se extendieron a la mayoría de casos sin metástasis. Las investigaciones permitirán definir su papel en la mastectomía profiláctica, CDIS y neoplasias microinvasivas, tumores T2 y T3 y quimioterapia neoadyuvante. El cáncer de mama es una patología de incidencia creciente, historia natural prolongada y elevada tasa de curación a pesar de la tendencia hacia la conducta quirúrgica conservadora. Por ello, en el grupo de pacientes que desarrolla recurrencia local, la biopsia del ganglio linfático centinela posterior al tratamiento quirúrgico posee gran potencial, finalizan los autores.

12 - Características Metabólicas de las Pacientes que Presentan Síndrome de Hiperestimulación Ovárica

Delvigne A, Kostyla K, De Leener A y colaboradores

Departments of Obstetrics and Gynaecology, IVF and Haematology, St Pierre University Hospital, Free University of Brussels, Bélgica

[Metabolic characteristics of women who developed ovarian hyperstimulation syndrome]

Human Reproduction 17(8):1994-1996, 2002

Los resultados no parecen avalar mayor prevalencia de hiperinsulinismo en pacientes que presentan el síndrome de hiperestimulación ovárica.

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una complicación iatrogénica grave, en ocasiones fatal, del tratamiento con gonadotrofinas, cuya fisiopatología aún no se ha determinado. Los informes refieren incidencia aumentada de SHO en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) e hiperinsulinemia en comparación con pacientes sin la alteración metabólica.

En el estudio actual, los autores determinan la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con SOP o sin él que presentaron SHO en el pasado. Además, debido a que la hiperinsulinemia se ha asociado con mayor riesgo cardiovascular, analizan la historia personal y familiar y la presencia de anomalías en el sistema hemostático que pudieran predisponer a tromboembolismo.

Mediante la base de datos del registro de fertilización *in vitro* (IVF) se seleccionaron 256 mujeres que tuvieron al menos una vez un episodio de SHO leve, moderado o grave entre 1990 y 2000, en el contexto de la fertilización asistida. La estimulación ovárica consistió en la administración de HMG u hormona foliculoestimulante recombinante. La ovulación se indujo con 10 000 UI de gonadotrofina coriónica humana (HCG), 34 horas antes de la recuperación de los oocitos. Se incluyó un grupo control de mujeres sometidas al mismo tratamiento, en el mismo período, que no desarrollaron SHO. Sólo una enferma del grupo SHO tenía evidencia de SOP.

El diagnóstico del SHO se basó en la presencia de dolor abdominal intenso pocos días después de la transferencia embrionaria. Los autores recuerdan que esta manifestación caracteriza al primer estadio del SHO en los casos de IVF. La cohorte final de comparación estuvo integrada por 25 pares de enfermas.

Se determinó el nivel de insulina por radioinmunoanálisis, así como la función de las células β del páncreas (%B) y la sensibilidad a la insulina (%S) a partir de los niveles de glucosa e insulina en ayunas según el modelo de la homeostasis (HOMA). Los valores se expresan como porcentaje de las cifras de referencia en personas jóvenes, con peso corporal ideal. Las estimaciones del HOMA correlacionan bien con las mediciones de la funcionalidad de las células β y con la sensibilidad a la insulina en estudios de clampeo con glucosa.

Además, se valoraron tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y nivel de fibrinógeno, así como

diversos parámetros trombofílicos: antitrombina III, resistencia a la proteína C activada (APC), anticoagulante lúpico y anticardiolipina. En todas las enfermas se realizó estudio genético para detectar mutaciones en el factor V (Leiden, R506Q), polimorfismo C677T del gen de la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y mutación G20210A en el gen de la protrombina. Se estudió posible deficiencia de proteína S y proteína C.

Doce de las 25 pacientes presentaron SHO grave (grado IV o V); 7, SHO moderado (grado III); y 6, SHO leve (grado I o II). Ninguna había experimentado un episodio de trombosis. No se registraron diferencias significativas en la distribución por edad ni en la etiología de la esterilidad. Tampoco difirieron en la talla, peso, índice de masa corporal o relación entre la circunferencia de cintura y cadera.

La distribución de pacientes con resistencia a la insulina (%B) fue similar en ambos grupos: 108.5% en enfermas con SHO vs. 106.6% en pacientes sin SHO. La sensibilidad a la insulina (%S) también fue semejante (104.8% vs. 115.6%, respectivamente).

Los parámetros de coagulación fueron similares en ambos grupos con excepción del nivel de fibrinógeno, que fue ligeramente superior en las pacientes con SHO (279.9 vs. 243.1, $p = 0.04$). Cuatro mujeres de cada grupo eran portadoras homocigotas de la mutación del gen MTHFR mientras que 14 y 9 de cada grupo eran portadoras heterocigotas. Dos pacientes con SHO y una sin SHO eran portadoras heterocigotas de la mutación en el gen de la protrombina. Se detectaron tres portadoras heterocigotas del factor V Leiden en el grupo de enfermas y una en la población control. El resto de las mediciones evaluadas también mostró distribución similar en ambos grupos.

Los autores recuerdan que las células de la granulosa pueden participar en forma crucial en el desarrollo de SHO. La insulina parece aumentar la actividad de la aromatasas de dichas células, lo cual se refleja en una mayor relación entre los niveles de estradiol y androstenediona.

La insulina elevada puede alterar la respuesta del ovario a la hormona foliculoestimulante y aumentar la producción de folículos pequeños no atrésicos. Estos últimos se asocian con mayor índice de crecimiento ovárico tal como se observa en el SHO. Por lo tanto, parece razonable suponer que el hiperinsulinismo juega un papel etiológico en el desarrollo de SHO en mujeres con SOP. Pero los resultados del estudio actual no avalan esta teoría. De hecho, no se encontraron diferencias significativas en la sensibilidad y resistencia a la insulina entre las mujeres que desarrollaron SHO y las que no lo hicieron.

A pesar de ello, agregan, es posible que la población evaluada no sea representativa de la población con SHO en general. Las enfermas de la serie actual fueron seleccionadas según criterios propuestos por Golan y colaboradores, y algunas de las pacientes sólo tuvieron evidencia de SHO leve o moderado (en ellas sería más infrecuente detectar anomalías). Además, las pacientes no fueron evaluadas durante el episodio de SHO. Es posible que algunas manifestaran hiperinsulinismo transitorio. Este fenómeno sería similar a lo que se observa en mujeres que desarrollan diabetes gestacional y que se recuperan luego del parto, aunque persiste el riesgo de diabetes posterior.

Finalmente, los restantes parámetros relacionados con la coagulación no mostraron diferencias considerables entre los grupos, con excepción del nivel de fibrinógeno, hecho de dudosa importancia clínica. En conclusión, el estudio no confirma la teoría de que el hiperinsulinismo sea más prevalente en mujeres que desarrollan SHO.

13 - Comparación entre la Parálisis de Erb, de Klumpke y Parálisis Total. Participación de Diferentes Mecanismos

Jennett RJ, Tarby TJ y Krauss RL

Department of Obstetrics & Gynecology, Barrow Neurological Institute, St Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, EE.UU.

[Erb's Palsy Contrasted with Klumpke's and Total Palsy: Different Mechanism are Involved]

American Journal of Obstetrics and Gynecology
186(6):1216-1220, Jun 2002

La posición del brazo y la dirección de las fuerzas determinan la naturaleza de la lesión en pacientes con parálisis del plexo braquial.

La apertura excesiva del ángulo localizado entre cabeza y hombro está universalmente aceptada como la causa de la parálisis de Erb (PE), que compromete a la quinta y sexta cervicales, variante más común de la parálisis del plexo braquial. Por otra parte, la parálisis de Klumpke (PK) afecta las raíces inferiores del plexo braquial (C8, D1), fenómeno infrecuente en la actualidad y asociado con la disminución de los partos en presentación podálica por vía vaginal con riesgo de hiperabducción de los brazos fetales. La parálisis total de miembro superior (PT) no es infrecuente. Aunque sólo una minoría de trabajos diferencia entre PT y PE, investigadores suecos observaron que el 18% de los casos corresponde a PT. El pronóstico de la PE es significativamente más favorable que el de las otras parálisis. En el estudio sueco, el 66% y 21% de las PT y PE, respectivamente, tuvieron carácter permanente. La permanencia y la avulsión parcial o completa de las raíces nerviosas del plexo braquial correlacionan significativamente. El tipo y gravedad de la lesión nerviosa dependen de la posición del brazo afectado en el momento de aplicación de la fuerza. Los expertos consideran que las lesiones en el plexo inferior son producidas por el mismo mecanismo de tracción lateral con apertura del ángulo entre cabeza y hombro pero con mayor fuerza que la utilizada en la producción de la PE. En la presente experiencia los autores analizaron los mecanismos involucrados en la producción de los distintos tipos de parálisis del plexo braquial.

La experiencia comprendió el análisis de la evidencia objetiva de los mecanismos específicos necesarios para afectar los nervios inferiores y superiores del plexo braquial derivada de estudios clínicos y experimentales en adultos. Los autores también evaluaron los trabajos en niños y revisaron los estudios radiológicos de individuos con parálisis del plexo braquial.

Las causas más frecuente de parálisis del plexo braquial

en el adulto comprenden caídas con depresión del hombro, posiciones inapropiadas durante la cirugía, deportes y accidentes de tránsito. Los análisis de estos incidentes demuestran que la posición del brazo y la dirección de la fuerza determinan la naturaleza de la lesión. La apertura del ángulo de la cabeza del hombro con el brazo a un lado afecta las raíces superiores del plexo. La abducción del brazo o la aplicación de una fuerza posterior produce tracción de las raíces inferiores o de todos los niveles. Queda por demostrar si estas observaciones son aplicables al neonato. La evidencia en este grupo indica que la abducción del brazo y la elevación del brazo y el hombro tensan las raíces inferiores del plexo, y que la aplicación de más fuerza puede producir desgarramiento, ruptura u otras lesiones de estos segmentos. De aceptar que la lesión del plexo inferior representa una tracción lateral más violenta que la necesaria para producir una PE, la cesárea debería ser protectora. Mathur y colaboradores analizaron 5 100 cesáreas en 26 853 nacidos vivos y encontraron 8 PE y 2 PT. La incidencia de PT del 20% coincide con los hallazgos de experiencias anteriores. Por otra parte, el equipo liderado por Gherman registró 17 casos de parálisis del plexo braquial, 9 asociados a presentación podálica, en 8 451 cesáreas. En 6 de los 8 casos restantes se documentó alumbramiento atraumático, con 2 parálisis en hombro posterior. Todas las lesiones nerviosas persistieron al año de vida. El hecho de que 2 de 6 parálisis braquiales permanentes estuvieran localizadas en el hombro posterior indicaría que un alto porcentaje de estas lesiones se debe a tracción lateral intensa de la cabeza. Gherman comparó la tasa de persistencia en 40 casos de parálisis del plexo braquial, 23 asociados con distocia de hombro y 17 sin signos de distocia. Sólo 4 individuos con distocia presentaron compromiso del brazo posterior, valor que ascendió a 10 en el otro grupo. La tasa de persistencia al año fue significativamente superior en los individuos sin distocia. La vulnerabilidad del brazo posterior a la permanencia y a la avulsión es notable. La tasa de permanencia de la PT duplica a la de PE y está significativamente correlacionada con la avulsión parcial o total de la raíz nerviosa. Por otra parte, la mala adaptación intrauterina podría producir parálisis braquial. Un neonato nacido mediante cesárea presentó debilidad en ambas extremidades superiores y pérdida de la movilidad manual asociada al síndrome de Horner. La electromiografía al cuarto día de vida mostró fibrilación en los músculos de las manos. Otro grupo describió el caso de un recién nacido con parálisis braquial izquierda total, síndrome de Horner y parálisis del nervio frénico, con evidencia radiográfica de menor densidad ósea en la extremidad afectada. Los autores también describieron a un paciente con PT en brazo posterior y osteoporosis en el período neonatal, indicativo de parálisis de inicio prenatal.

De acuerdo con la hipótesis de los autores, la parálisis superior e inferior producidas por una fuerza mayor que la ejercida en la PE es anatómicamente improbable. También es igualmente improbable que C8 y T1 puedan ser lesionadas dejando las raíces superiores intactas. Por otra parte, la evidencia indica que la fuerza aplicada al brazo en abducción o rotación posterior lesionará los nervios inferiores del plexo, con posibilidad de avulsión. De acuerdo con la posición del miembro afectado, las raíces nerviosas superiores también pueden lesionarse y raramente experimentar avulsión. En opinión de los autores, la evidencia demuestra que diferentes mecanismos están involucrados en las parálisis del plexo braquial inferior y del plexo braquial.

14 - Seguimiento a Largo Plazo de Pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico Luego de la Cirugía Ovárica Laparoscópica. Evolución Clínica

Amer SA, Gopalan V, Ledger WL y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Sheffield, Jessop Wing, Sheffield Teaching Hospitals, Sheffield, Reino Unido

[Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: clinical outcome]

Human Reproduction 17(8):2035-2042, 2002

La cirugía laparoscópica se asocia con mejoría en la evolución reproductiva en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

La diatermia laparoscópica ovárica (*laparoscopic ovarian drilling/diathermy*, LOD) es un tratamiento de segunda línea, eficaz en el tratamiento de la infertilidad anovulatoria asociada con el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Sin embargo, aún hay gran controversia en relación con la evolución del procedimiento a largo plazo y con el impacto sobre la historia natural del SOP. Algunos grupos sugieren que la mejoría sólo es transitoria mientras otros sostienen que el beneficio es prolongado.

Una investigación reciente en 200 enfermas con SOP mostró un índice de gestación del 70%. Sin embargo, el estudio no incluyó una población control, por lo que no puede determinarse la verdadera influencia de la LOD. Este hecho es particularmente importante si se tiene en cuenta que, tal como lo indica otro ensayo reciente, algunas de estas pacientes mejoran en forma espontánea a lo largo del tiempo.

En el trabajo, los autores comunican los resultados de un seguimiento longitudinal a largo plazo en mujeres sometidas a LOD por SOP y comparan los resultados con los de un grupo control: enfermas con SOP no intervenidas.

Entre 1991 y 1999, un total de 194 mujeres con infertilidad anovulatoria asociada con SOP recibieron LOD. En 116 de ellas se dispuso de información completa a largo plazo. Todas presentaban infertilidad anovulatoria de más de 1 año de duración y habían sido tratadas sin éxito con citrato de clomifeno en dosis de hasta 150 mg por día durante 5 días en la fase folicular precoz del ciclo menstrual anterior a la LOD.

El grupo control estuvo integrado por 34 pacientes con SOP e infertilidad anovulatoria de la misma duración.

El SOP se definió en ambos grupos en presencia de una relación entre la concentración de hormona luteinizante y foliculoestimulante de 2 o mayor en la fase folicular precoz (días 2 a 5 del ciclo) o en presencia de un nivel de testosterona igual o superior a los 2.5 nmol/l, androstenodiona igual o por encima de 10 nmol/l o índice de andrógeno libre (FAI) superior a 4. Los autores señalan que esta última medición probó ser útil en la detección de pacientes con SOP. Se calcula mediante una fórmula que incluye el nivel de testosterona y de globulina de unión a hormonas sexuales en mujeres con amenorrea u

oligomenorrea. Para el diagnóstico también se utilizó la detección ultrasonográfica de hipertrofia del estroma del ovario con múltiples (10 o más) folículos pequeños (6 a 8 mm) en la periferia. La intervención laparoscópica se realizó con láser de argón o diatermia monopolar.

La proporción de mujeres sometida a LOD con ciclos menstruales regulares a corto y mediano plazo fue del 67% y 37%, respectivamente (*relative risk*, RR: 1.6 y 2.6). En el seguimiento prolongado, el porcentaje fue del 55% con un RR de 2.2. En todos los casos, las cifras fueron significativamente más altas que la registrada antes de la LOD (8%).

En las mujeres del grupo control, el porcentaje con ciclos menstruales regulares aumentó desde 6% antes del tratamiento con citrato de clomifeno a 56% en asociación con la terapia.

Sin embargo, a mediano plazo, la cifra descendió nuevamente a 12% y a largo plazo sólo fue del 26%. El porcentaje de pacientes con ciclos menstruales regulares a mediano y largo plazo fue significativamente más alto en las que recibieron LOD en comparación con el grupo control ($p < 0.05$).

Aunque la mejoría se atenuó significativamente en los 2 a 3 años que siguieron a la intervención, se volvió a un valor sustancialmente más elevado hacia el quinto o sexto año de la LOD.

El 37% de las 116 mujeres sometidas a LOD presentaba hirsutismo y el 22% tenía acné. Entre las 34 mujeres del grupo control, 17 y 7 tenían estas alteraciones pero debido al pequeño número en el grupo control no fue posible realizar la comparación directa entre los grupos. Aún así se registró una tendencia favorable en relación con la intervención tanto en el hirsutismo como en el acné.

Además, la mejoría persistió a mediano y largo plazo.

El 49% de las enfermas operadas concibió espontáneamente durante el primer año mientras que el 38% lo hizo a mediano o largo plazo. En total, 67 de las 110 pacientes evaluables (61%) concibió en forma espontánea durante el seguimiento posLOD. El 51% volvió a concebir al menos otra vez, con lo cual el número de concepciones espontáneas fue de 120. El 17% terminó en aborto y el 3% fue embarazo tubárico. En el 56% de las mujeres de este grupo nació, al menos, un niño vivo luego de la LOD.

Entre las 32 mujeres evaluables del grupo control, el 56% concibió al menos una vez, lo cual se asoció con 27 gestaciones durante el seguimiento. El 22% de ellas culminó en aborto y no se registraron embarazos tubáricos. El 44% de las mujeres de este grupo tuvo, al menos, un hijo vivo a lo largo del seguimiento.

La edad en el momento de la observación ejerció una influencia significativa en el patrón menstrual luego de la LOD. El porcentaje de mujeres con ciclos regulares fue del 65% en pacientes de 36 años o más, significativamente más alto que en aquellas de 35 años o menos (39%). En cambio, en mujeres con un índice de masa corporal superior a los 25 kg/m², el porcentaje que logró ciclos menstruales regulares no fue distinto del de pacientes con índice de masa corporal de 25 kg/m² o menos (39% *versus* 54%).

Los hallazgos del estudio confirman que la LOD se asocia con mejoría considerable en la regularidad de los ciclos menstruales a mediano y largo plazo así como del rendimiento reproductivo en aproximadamente un tercio de las enfermas con SOP. Aunque no fue posible realizar un cálculo estadístico, el acné y el hirsutismo parecieron mejorar en forma sostenida en relación con el procedimiento laparoscópico, finalizan los especialistas.

15 - Veinte Años de Seguimiento del Estudio Aleatorizado de Comparación entre Cirugía de Mama Conservadora o Mastectomía Radical por Cáncer de Mama

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L y colaboradores.

Department of Senology, European Institute of Oncology, Milán, Italia

[Twenty-Year Follow-Up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer]

The New England Journal of Medicine 347(16):1227-1232, Oct 2002

La sobrevida a largo plazo es similar en mujeres sometidas a ambas estrategias, por lo que la cirugía conservadora parece la opción de elección en pacientes con cánceres de mama relativamente pequeños.

Durante 80 años, la mastectomía radical introducida por Halsted ha sido el tratamiento de elección para el cáncer de mama de cualquier tamaño, independientemente de la edad de la enferma. En 1969, la Organización Mundial de la Salud aprobó el inicio de un estudio aleatorizado de comparación entre la mastectomía radical o la cirugía conservadora, cuantrectomía. El reclutamiento de pacientes comenzó en 1973 en el *Milan Cancer Institute* luego de la estandarización del nuevo procedimiento quirúrgico. Los resultados preliminares, publicados en 1977 y 1981, mostraban que la evolución de las pacientes era igual luego de la cirugía radical o conservadora (CR y CC, respectivamente).

Sin embargo, los resultados fueron criticados porque el seguimiento había sido relativamente corto. De hecho, las pacientes con tumores muy pequeños deben ser controladas durante un tiempo más prolongado, incluso décadas, para afirmar la eficacia del tratamiento recibido. En el trabajo actual, los autores describen la evolución de 701 mujeres, algunas de ellas controladas hasta 29 años.

El enrolamiento comenzó en 1973 y finalizó en 1980. Las enfermas tenían cáncer de mama de 2 cm de diámetro o menos en el examen físico (estadio T1) y no tenían evidencia de compromiso ganglionar (N0); se excluyeron las que tenían 70 años o más o historia de cáncer. Se realizó biopsia bajo anestesia general. Las que presentaban carcinoma infiltrativo de no más de 2 cm de diámetro en el examen macroscópico fueron asignadas a CR o CC con disección axilar completa y radioterapia posoperatoria homolateral.

A partir de 1976 todas las enfermas con ganglios axilares positivos recibieron quimioterapia, entre los 15 y 30 días después de la intervención. Ninguna recibió tamoxifeno durante el estudio.

Un total de 349 y 352 pacientes fueron sometidas a CR y CC, respectivamente. En 698 de las 701, el carcinoma primario era palpable; y en las 3 restantes se detectó radiográficamente. La edad promedio para CR fue 51 años y para CC, 50 años. Al inicio, ambos grupos presentaban porcentajes similares en cuanto a estado premenopáusico, tumores de menos de 1 cm de diámetro, antecedente de biopsia y metástasis ganglionares. Tampoco fue diferente

la localización del tumor.

La probabilidad de recurrencia fue significativamente más alta en las pacientes sometidas a CC que en las de CR (30 de 352 vs. 8 de 349, $p < 0.001$). La incidencia cruda acumulada de recurrencia de tumor en la misma mama fue de 8.8% luego de 20 años en el grupo CC y de 2.3% en el grupo CR.

Entre las 30 mujeres con recurrencia de tumor en la misma mama, 29 recibieron mastectomía total y la restante una segunda resección local. Diez de los 30 casos de recurrencia local aparecieron en la cicatriz y se las interpretó como recidivas verdaderas. Las otras 20 ocurrieron en otros cuadrantes, por lo que se definieron como carcinomas ipsilaterales secundarios.

En el grupo CR, el índice global de recurrencia local fue bajo (en promedio, 0.17 por 100 mujeres año de observación) y no estuvo determinado por la edad de la enferma ni el tamaño inicial del tumor. El índice de recidiva local fue casi cuatro veces más alto en pacientes del grupo CC (0.63 por 100 mujeres año de seguimiento). Además, la incidencia varió con la edad y fue mayor en mujeres que tenían 45 años o menos en el momento del diagnóstico.

Al considerar en forma separada las recurrencias verdaderas y los carcinomas secundarios ipsilaterales, los índices fueron de 0.21 y 0.42 por 100 mujeres año de observación, respectivamente. Las recidivas verdaderas aparecieron en promedio 92 meses después de la cirugía mientras que los carcinomas secundarios homolaterales surgieron, en promedio, 117 meses después de la intervención. En comparación, el tiempo promedio hasta la recurrencia local fue de 54 meses en el grupo sometido a CR.

No se registraron diferencias significativas en la incidencia acumulada de carcinomas en mama contralateral, metástasis distantes u otros cánceres primarios. El índice global de cáncer en mama contralateral fue de 0.66 por 100 mujeres año de observación, una cifra casi idéntica al índice de recurrencia en la misma mama, en mujeres del grupo CC (0.63 por 100 mujeres año de seguimiento).

En total fallecieron 308 pacientes (152 del grupo CR y 156 del grupo CC); 57% por cáncer de mama, 14% por otros cánceres primarios y 24% por patología no neoplásica. Las curvas de sobrevida global de los dos grupos estuvieron superpuestas y, 20 años después de la intervención, los índices de mortalidad global alcanzaron a 41.2% y 41.7% en los grupos CR y CC, respectivamente. Los índices de muerte por cáncer de mama llegaron, en igual orden, a 24.3% y 26.1%, similares a los esperados en mujeres italianas comparables en edad. Las curvas de sobrevida también fueron semejantes en ambos grupos luego de estratificar según el tamaño del carcinoma primario al inicio del estudio.

Los resultados demuestran que la sobrevida a largo plazo de pacientes con cáncer de mama precoz sometidas a mastectomía radical o cuantrectomía es prácticamente idéntica a la de enfermas con mastectomía radical.

En opinión de los autores, la observación de que la sobrevida es similar a pesar de un mayor índice de recurrencia local en el grupo asignado a CC avala la teoría de que el pronóstico del cáncer de mama está ligado a la presencia o ausencia de focos ocultos de células metastásicas distantes y no a la magnitud de la extirpación.

Los resultados brindan información categórica y permiten eliminar temores previos en relación con la posible evolución desfavorable en mujeres que no reciben cirugía radical. La intervención conservadora surge, entonces, como la estrategia de elección para pacientes con cáncer de mama relativamente pequeño.