

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 - Efectos de un Anticonceptivo Oral que Contiene Drospirenona y Etinilestradiol sobre el Bienestar General y los Síntomas Relacionados con los Fluidos

Apter D, Borsos W, Baumgärten W y colaboradores

The Family Federation of Finland, Helsinki, Finlandia

[Effect of an Oral Contraceptive Containing Drospirenone and Ethinylestradiol on General Well-being and Fluid Related Symptoms]

The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 8:37-51, 2003

La anticoncepción oral con 3 mg de drospirenona y 30 µg de etinilestradiol aumenta significativamente la sensación de bienestar general y los síntomas vinculados con la retención de líquidos durante el ciclo menstrual.

Los anticonceptivos orales son el método de prevención del embarazo más utilizado en el mundo y brindan a las usuarias beneficios adicionales, como la protección contra el cáncer endometrial y ovárico, las irregularidades del ciclo menstrual y la dismenorrea.

La drospirenona es un derivado de la 17 alfa-espirolactona, que posee actividades antiminerocorticoideas y antiandrogénicas, sin efectos estrogénicos o androgénicos.

Se ha desarrollado una combinación que contiene 30 µg de etinilestradiol (EE) y 3 mg de drospirenona (DRSP), que provee excelente control del ciclo y buena tolerancia. Su actividad antiminerocorticoidea contrarresta la retención de fluidos inducida por los estrógenos y alivia el síndrome disfórico premenstrual.

Existe en cierto número de cambios físicos emocionales vinculados con las fluctuaciones hormonales durante el ciclo menstrual (retención de agua, tensión mamaria, edemas, ansiedad, irritabilidad, cefaleas, aumento del apetito y náuseas), que aparecen durante la fase lútea del ciclo y desaparecen al comenzar la menstruación. Dado que muchos de estos síntomas se relacionan con la retención hídrica, la utilización de un anticonceptivo con efectos antiminerocorticoideos como la DRSP podría ser de utilidad.

El concepto de calidad de vida vinculada a la salud se refiere al nivel de bienestar y satisfacción asociados a la vida de un individuo, y el modo en que aquellos son afectados por la enfermedad y su tratamiento; involucra al menos cuatro áreas: física, funcional, psicológica y social.

El propósito del presente estudio fue evaluar los efectos

de un anticonceptivo oral que contiene 3 mg de DRSP y 30 µg de EE respecto del bienestar general y los síntomas vinculados con la retención de fluidos en la fase lútea del ciclo menstrual.

El presente estudio fue llevado a cabo lo largo de 6 ciclos de 28 días en una muestra de 336 mujeres, y evaluó los efectos de un preparado anticonceptivo con 3 mg de DRSP y 30 µg de EE sobre el bienestar general y los síntomas vinculados a la retención de fluidos, en mujeres que experimentaban síntomas psicológicos, conductuales y somáticos premenstruales.

La evaluación del bienestar general se efectuó mediante el cuestionario PGWBI, que contiene 22 ítems que abarcan 6 áreas: ansiedad, estado de ánimo depresivo, sensación positiva de bienestar, autocontrol, salud general y vitalidad. Los resultados son medidos en una escala de 6 grados (6: opción más positiva; 1: opción más negativa).

Las 336 mujeres fueron asignadas al tratamiento con la combinación de EE y DRSP; 261 (78%) completaron el estudio, 75 (22%) lo abandonaron prematuramente y 4 no recibieron la medicación. Por ello, 332 mujeres fueron incluidas en el análisis completo por grupo de población. La muestra por protocolo consistió en aquellas mujeres para las cuales las evaluaciones del cuestionario PGWBI estuvieron disponibles tanto al inicio como hacia el ciclo 6, y que no cometieron desviaciones importantes del protocolo (n = 140).

El puntaje total del PGWBI aumentó sustancialmente con el tratamiento. La media del puntaje total inicial del PGWBI y en los ciclos 3 y 6 fue de 84.5, 101.4 y 105.5, respectivamente, en el grupo de análisis completo. Hubo incrementos significativos en los puntajes globales del PGWBI desde el inicio, de 16.9 y 20.8 puntos en los ciclos 3 y 6, respectivamente (p < 0.0001), indicando mejoría del bienestar general psicológico con el tratamiento. Además, los 6 puntajes de las subescalas mostraron incrementos altamente significativos desde el inicio hasta los ciclos 3 y 6.

De acuerdo con el cambio en el puntaje global inicial del PGWBI, los tamaños de efecto fueron altamente significativos (1.80 y 2.22 para los ciclos 3 y 6, respectivamente). En comparación con los valores generalmente aceptados, donde un tamaño de efecto de 0.8 es considerado indicativo de un gran efecto del tratamiento sobre el PGWBI, estos resultados sugieren que los aumentos estadísticamente significativos del puntaje total del PGWBI lo son también clínicamente.

Todos los cambios de los puntajes de las subescalas fueron altamente significativos (p < 0.0001) respecto de los valores iniciales, y las subescalas de bienestar positivo, vitalidad y ansiedad mostraron las más pronunciadas mejorías, con tamaños de efectos de 1.76, 1.74 y 1.70, respectivamente, hacia el ciclo 6.

Durante la fase lútea del ciclo inicial, 208 (66.6%), 199 (64.2%) y 115 (37.0%) mujeres del grupo de análisis completo experimentaron distensión abdominal moderada o severa, tensión mamaria o edemas de las extremidades, respectivamente. Cuando fueron analizadas de acuerdo con la peor intensidad, una proporción estadísticamente significativa de mujeres mostró mejoría de su distensión abdominal y tensión mamaria hacia el ciclo 6, en

comparación con el inicio del estudio. Ciento setenta y siete (77.3%) mostraron mejoría de la intensidad de la distensión abdominal durante la fase lútea ($p < 0.001$) y 158 (69.0%) presentaron mejoría de la intensidad de la tensión mamaria ($p < 0.001$). Ciento diecinueve (52.0%) mujeres mostraron mejoría de la intensidad de los edemas en las extremidades, aunque esto no fue significativo ($p = 0.597$).

De las pacientes que fueron evaluadas en la fase lútea inicial y hacia el ciclo 6, 22 (9.6%), 26 (11.4%) y 81 (39.8%) carecieron de distensión abdominal, tensión mamaria y edemas de las extremidades, respectivamente, al inicio del estudio; hacia el ciclo 6, estas cifras habían aumentado a 133 (58.1%), 128 (55.9%) y 159 (69.4%), respectivamente.

El patrón de reducción de la intensidad de los síntomas somáticos fue evaluado en las otras fases del ciclo (inicial, medio y fase menstrual). Al inicio, los síntomas ocurrían en todas las fases del ciclo, pero más frecuentemente en la fase lútea, con la menor ocurrencia en las etapas inicial y media. Los síntomas en todas las fases fueron menos intensos y frecuentes en los ciclos 3 y 6.

Las medias de las incidencias de síntomas somáticos en la fase lútea inicial, en el grupo de análisis completo, fueron 65.4%, 68.1% y 45.5% para la distensión abdominal, tensión mamaria y edemas en las extremidades, respectivamente. Hacia el ciclo 6, las cifras se redujeron a 23.2%, 28.1% y 18.9%. Una proporción estadísticamente significativa de pacientes presentó mejoría de la incidencia de distensión abdominal y tensión mamaria desde el inicio hacia el ciclo 6; 141 (76.6%) pacientes ($p < 0.001$) mostraron mejoría de la incidencia de distensión abdominal, 128 (71.1%) ($p < 0.001$) de la incidencia de tensión mamaria, y 90 (49.5%) de la incidencia de edemas en las extremidades (NS). El patrón de reducción de la incidencia de síntomas somáticos no se limitó a la fase lútea, sino que se observó también en las otras fases de los ciclos 3 y 6.

Tanto los investigadores como las pacientes efectuaron una evaluación global del tratamiento luego de 6 ciclos. La evaluación por parte de los investigadores mostró que 79.5% habían mejorado con el tratamiento (puntajes 1-3), 5.1% no habían experimentado cambios (puntaje 4) y 9.6% habían empeorado (puntajes 5-7). Las pacientes mostraron satisfacción (74.7%) con su tratamiento (puntajes 1-3), indiferencia en el 6.9% de los casos y se declararon insatisfechas en el 12.9% (puntajes 5-7). Existió acuerdo entre los investigadores y las pacientes en sus respectivas evaluaciones en el 86% de éstas.

El peso corporal se mantuvo estable o disminuyó ligeramente durante el estudio en el grupo de análisis completo. El peso corporal medio inicial fue de 61.3 kg; la media de los cambios ponderales hacia los ciclos 3 y 6 fueron de -0.09 kg, y -0.2 kg, respectivamente.

Existió un buen control del ciclo. Se observó una disminución global del sangrado intracíclico durante el estudio, y hacia el ciclo 6 era principalmente goteo. La tasa de amenorrea fue baja, y se observó una duración regular del ciclo. Hacia el ciclo 6, la media del tiempo de sangrado era de 4.2 días, con una intensidad leve o normal en la mayoría de los casos.

En total, 123 (37.9%) pacientes experimentaron al menos un efecto adverso durante el estudio. Los más comunes fueron cefaleas (8.1%) náuseas (6.6%) y mastodinia (5.4%). La frecuencia de los demás efectos adversos fue menor que 3%. La mayoría de las mujeres (83%) informaron que los efectos adversos habían sido

leves a moderados.

El anticonceptivo oral que contiene 3 mg de DRSP y 30 µg de EE ejerció beneficios adicionales sobre las usuarias, al mejorar de manera significativa la sensación de bienestar general y los síntomas vinculados con la retención de líquidos, asociados con el ciclo menstrual. Dichos beneficios fueron atribuidos a la actividad antiminerlocorticoidea de la DRSP. Los efectos del tratamiento sobre el control del ciclo, y el perfil de efectos adversos del producto confirman que se trata de un tratamiento efectivo y bien tolerado.

6 - Tratamiento Quirúrgico del Carcinoma Lobular Invasivo de Mama

Hussien M, Lioe TF, Finnegan J y Spence RA

Breast Surgery Unit, Belfast City Hospital, Belfast, Reino Unido

[*Surgical Treatment for Invasive Lobular Carcinoma of the Breast*]

The Breast 12:23-35, 2003

Aunque el tipo de tratamiento quirúrgico no parece influir en la sobrevida global, la frecuencia de recurrencia local es sustancialmente mayor en pacientes sometidas a cirugía conservadora.

El carcinoma lobular invasivo (CLI) representa el 5% al 15% de los tumores infiltrativos de mama. El objetivo de la cirugía es erradicar la enfermedad local, reducir o evitar la recurrencia locorregional y prolongar la sobrevida. Varios estudios anteriores mostraron un control local y una sobrevida semejantes en pacientes sometidas a cirugía conservadora o a mastectomía. Sin embargo, los hallazgos clínicos y patológicos del CLI y, en particular, la elevada frecuencia de lesiones multifocales y multicéntricas cuestionan la verdadera eficacia de la cirugía conservadora. En el trabajo, los autores comunican los resultados obtenidos en pacientes asistidas en el Belfast City Hospital a lo largo de 13 años, con especial atención a la recidiva local y a la sobrevida global.

Se evaluaron 131 enfermas con CLI entre 1987 y 1999. Se tuvo en cuenta la edad, el tipo de tratamiento quirúrgico, hallazgos patológicos de la neoplasia (tamaño del tumor, grado, estado de los márgenes, presencia de carcinoma lobular in situ e invasión linfovascular, entre otros) y terapia adyuvante.

El tipo de cirugía se decidió en función del tamaño del tumor, del estado microscópico de los márgenes y de la

preferencia de la paciente. En cambio, no se basó en el diagnóstico histológico de CLI. Cuando el tamaño del tumor permitió la extirpación completa con un resultado cosmético aceptable se ofreció la posibilidad de cirugía conservadora. En enfermas con tumor en estadio T3 o T4 se consideró la mastectomía. En todas las pacientes se realizó disección ganglionar axilar y en todos los casos de cirugía conservadora se realizó radioterapia adyuvante luego de la intervención. La radioterapia sólo se indicó después de la mastectomía radical en pacientes de riesgo alto (tumores T3, T4 o grado III, en presencia de cuatro ganglios positivos o con invasión linfoscavular y cuando los márgenes estaban cerca del músculo pectoral o de la piel).

Las enfermas se clasificaron en dos grupos según el tipo de cirugía. En el grupo 1 se incluyeron mujeres sometidas a mastectomía parcial y radioterapia mientras que el grupo 2 abarcó las pacientes con mastectomía total. Se comparó la evolución en ambos grupos.

La edad promedio de las enfermas fue de 62 años. El análisis se basó en la evolución de 129 pacientes, ya que dos enfermas se excluyeron porque no fueron operadas.

El grupo 1 estuvo integrado por 54 mujeres, y el 2, por 75 (42% y 58%, respectivamente). En el primer grupo, el 14.8% tuvo cirugía conservadora inicial con una nueva exéresis de los márgenes posteriormente, mientras que en 26 (48.1%) se procedió luego a la mastectomía total, por lo que se incluyeron en el grupo 2 (n: 101, 78.2% *versus* n: 28, 21.7% en el grupo 1).

La única característica del tumor que difirió en forma significativa entre ambos grupos fue su tamaño ($p = 0.017$). En cambio, la edad de la paciente, los márgenes de la neoplasia, el grado tumoral, la invasión linfoscavular, el compromiso ganglionar y el tratamiento adyuvante fueron semejantes en ambos grupos.

Se administró radioterapia adyuvante en 71 casos (55% de los casos, todas las enfermas sometidas a cirugía conservadora y 42 pacientes seleccionadas del grupo 2). Treinta pacientes en total recibieron quimioterapia adyuvante (23.2%). El tratamiento hormonal se indicó en todos los tumores con receptores de estrógenos (n: 116, 90%).

El tiempo promedio de seguimiento fue de 90 meses. El número total de fallecimientos hacia el final del estudio fue de 41 (31.7%). En 33 enfermas la muerte obedeció al cáncer de mama mientras que en las restantes fue por otros motivos. Sin embargo, debido a que fue difícil diferenciar entre las muertes por cáncer y las restantes, todas se incluyeron en el análisis de sobrevida.

La sobrevida global fue del 68.3%. Siete pacientes del grupo 1 (25%) *versus* 33 del grupo 2 (32.6%) fallecieron durante la observación (sin diferencias estadísticamente significativas, $p = 0.42$). El número de ganglios comprometidos y el grado tumoral fueron las variables que afectaron sustancialmente la sobrevida ($p < 0.0001$ y $p = 0.017$, respectivamente).

Un total de 17 enfermas (13.1%, 12 pacientes en el grupo 1 y 5 en el grupo 2) tuvieron recidiva local - recurrencia en la misma mama o en los colgajos de la herida de la mastectomía total ($p < 0.0001$).

Los factores que afectaron en forma considerable el índice de recurrencia local fueron el tipo de cirugía ($p < 0.0001$), la edad de la enferma ($p = 0.02$), el grado tumoral ($p = 0.02$) y el tratamiento adyuvante (radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal).

El 42.5% de las pacientes del grupo 2 recibió radioterapia adyuvante y ninguna presentó recidiva local

mientras que 5 (8.4%) de las 58 pacientes sin radioterapia presentaron recurrencia local ($p = 0.06$). El modelo final de regresión reveló que el tipo de cirugía fue el único factor que afectó en forma significativa la incidencia de recidiva local ($p = 0.02$). Las enfermas sometidas a mastectomía radical tuvieron menos recurrencias locales que las mujeres con cirugía conservadora de la mama.

La frecuencia de recidiva local luego de la cirugía conservadora es elevada aun cuando hay evidencia de márgenes no afectados y cuando se indica radioterapia adyuvante posquirúrgica, comentan los autores. La recidiva local puede ocurrir mucho tiempo después de la operación por lo que está indicado el seguimiento prolongado.

El tumor multifocal, señalan, se refiere a la presencia de múltiples focos de cáncer en el mismo cuadrante de la mama que presenta el tumor primario. La característica se hace evidente luego de la amplia exéresis local. En cambio, la multicentricidad del tumor tiene que ver con la presencia de focos neoplásicos en un cuadrante distante del tumor primario y no puede establecerse con la extirpación local únicamente. Esta particularidad sólo se conoce luego de la mastectomía total. En el estudio actual se comprobó enfermedad multifocal en 12 mastectomías (46%). Sin embargo, debido a que ambos términos se consideraron sinónimos en algunos casos, fue difícil establecer la verdadera frecuencia de cada hallazgo. Casi la mitad de las pacientes del grupo 2 *versus* ninguna de las del grupo 1 tuvieron patología multifocal. El hallazgo no afectó sustancialmente la sobrevida o la frecuencia de recidiva local. Un hecho llamativo fue que las enfermas que presentaron neoplasia en mama contralateral no tuvieron menor sobrevida que las que sólo tuvieron CLI unilateral. Recientemente, varios grupos sugirieron que las pacientes con CLI deberían tratarse en la misma forma que las que tienen carcinoma ductal infiltrante. La antigua recomendación de mastectomía profiláctica contralateral ya no se acepta porque la aparición de tumor contralateral se detecta en el seguimiento. En la serie actual sólo 5 mujeres (3.8%) tuvieron tumor en la mama contralateral, que fue diagnosticado por examen físico y mamografía al menos 7 años después del diagnóstico del cáncer primario. Por ende, los autores proponen el seguimiento prolongado para pacientes con CLI.

En el estudio actual, la edad de la enferma, el tamaño del tumor y su grado no son factores independientes de mayor riesgo de recurrencia local. Sólo el tipo de intervención afectó sustancialmente esta variable.

Los autores recuerdan que el carcinoma lobular *in situ* habitualmente es un hallazgo accidental en la biopsia de mama. Confiere un aumento importante del riesgo (12 veces) de detección posterior de cáncer invasivo respecto de la población general. En la serie actual, este parámetro no influyó significativamente en la sobrevida global ni en la frecuencia de recidiva local.

Entre las 60 pacientes con compromiso ganglionar, 36 tuvieron tres ganglios positivos o menos, 19 tuvieron entre 4 y 9 adenopatías y sólo 5 mujeres presentaron más de 9 ganglios metastáticos. El número afectó sustancialmente la sobrevida pero no la incidencia de recidiva local.

En opinión de los autores, la mastectomía total en pacientes con CLI parece ser una opción más segura para lograr el control local de la enfermedad, especialmente en mujeres jóvenes y en pacientes con tumores de alto grado de malignidad. La sobrevida global, en cambio, no parece estar influida sustancialmente por el tipo de intervención, agregan finalmente.

7 - Evolución del Embarazo Luego de Laparoscopia y Laparotomía Realizadas Durante la Gestación

Oelsner G, Stockheim D, Soriano D y colaboradores

Departments of Obstetrics and Gynecology and Biostatistics, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

[*Pregnancy Outcome after Laparoscopy or Laparotomy in Pregnancy*]

The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 10(2):200-204, May 2003

Ambos procedimientos parecen ser seguros cuando se los realiza durante la gestación. Sin embargo, el índice de complicaciones posquirúrgicas es mayor en pacientes sometidas a laparotomía.

No es infrecuente que las mujeres embarazadas deban ser sometidas a cirugía. Sin embargo, existe preocupación por las posibles complicaciones de procedimientos quirúrgicos durante la gestación, en relación con la evolución materna y fetal. La necesidad de anestesia general, la duración de la intervención y la posibilidad de dañar el útero grávido o al feto son desventajas potenciales. A su vez debe considerarse la posibilidad de compromiso de la perfusión uteroplacentaria por el aumento de la presión intraabdominal y la acidosis fetal asociada con la absorción de dióxido de carbono.

Si bien varios trabajos han mostrado que la laparoscopia es un procedimiento relativamente seguro en mujeres embarazadas, el pequeño número de pacientes incluido en las investigaciones no permite obtener conclusiones definitivas.

En forma retrospectiva y multicéntrica se revisaron todas las operaciones realizadas en Israel entre 1990 y 2000. Veintitrés servicios de obstetricia y ginecología recibieron el mismo cuestionario que permitía conocer la edad de las pacientes, su historia clínica, antecedentes obstétricos y ginecológicos, edad gestacional en el momento de la intervención, indicación de la cirugía, procedimiento realizado (laparoscopia o laparotomía), duración de la anestesia, tiempo de internación y aparición de complicaciones intraquirúrgicas y posquirúrgicas. El interrogatorio también permitía conocer la evolución del embarazo, índice de aborto, índice de nacimiento prematuro, peso al nacer y presencia de anomalías congénitas. Diecisiete centros accedieron a participar (12

instituciones universitarias y 5 hospitales generales). Sólo se consideraron procedimientos realizados en mujeres gestantes con feto vivo antes de la cirugía, en ausencia de anomalías fetales conocidas y en pacientes con deseo de continuar con el embarazo. El análisis final se basó en 378 mujeres sometidas a 389 procedimientos en 383 gestaciones.

Las 389 intervenciones incluyeron 197 laparotomías y 192 laparoscopias. No hubo diferencias significativas en relación con la edad, número de partos, duración de la cirugía, edad gestacional en el momento del parto o peso al nacer entre ambos grupos de enfermas. Sin embargo, la longitud promedio de la internación fue mayor en pacientes sometidas a laparotomía en comparación con las intervenidas laparoscópicamente.

En el grupo de laparoscopia, 141, 46 y 5 procedimientos se realizaron en el transcurso del primero, segundo y tercer trimestre de la gestación, respectivamente. En igual orden se efectuaron 63, 110 y 24 laparotomías. La patología de anexos, apendicitis y colecistitis fueron las causas más frecuentes de indicación de cirugía.

Se observaron 25 y 6 complicaciones en el grupo de laparotomía y laparoscopia, respectivamente ($p = 0.002$). La fiebre y las contracciones uterinas prematuras fueron las más comunes.

Entre las 176 y 170 laparoscopias y laparotomías evaluables el índice de aborto fue de 10.5 y 6.6, respectivamente, en el primer trimestre y de 2.3 y 2.7, en igual orden, en el segundo trimestre. En total, la laparoscopia se asoció con un índice de aborto de 8.5 mientras que la laparotomía tuvo una incidencia de 4.1 ($p = 0.145$).

El índice de nacimiento pretérmino (antes de la semana 35 de gestación) fue de 3.4 entre los 148 nacimientos evaluables en mujeres sometidas a laparoscopia y de 3.3 entre las 181 sometidas a laparotomía ($p = 0.782$). La incidencia de restricción en el crecimiento intrauterino (por debajo del quinto percentilo para la semana de gestación) fue de 4.1 y 5.5, en igual orden, ($p = 0.719$). El modelo de regresión logística reveló que el tipo de la cirugía y la edad gestacional en el momento de la intervención no se asociaron significativamente con mayor incidencia de parto pretérmino o de restricción del crecimiento intrauterino.

En forma global, 155 y 159 fetos fueron evaluables después de laparoscopia y laparotomía, respectivamente. Se registraron cinco anomalías congénitas en el primer caso y dos luego de la laparotomía ($p = 0.28$). Ocurrieron luego de la laparoscopia en el primer trimestre de la gestación y después de la laparotomía en la segunda mitad del embarazo.

Los resultados del estudio indican que la laparoscopia -respecto de la laparotomía- no parece conferir riesgo para la madre o el feto cuando se realiza durante la gestación. De hecho, no se registraron diferencias entre ambos procedimientos en el índice de aborto, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino o anomalías fetales. Hallazgos similares fueron obtenidos en un estudio anterior efectuado en Suecia en casi 4 000 enfermas.

Un procedimiento que requiere una mayor cantidad de horas se asocia con la posibilidad potencial de daño materno o fetal por la exposición a los gases anestésicos. Sin embargo, en el trabajo no se constataron diferencias en la duración de la laparoscopia y la laparotomía, observación de mayor peso aun por el hecho de que el estudio fue multicéntrico.

No hubo complicaciones intraoperatorias y las que se produjeron después de la intervención fueron significativamente inferiores en las mujeres sometidas a laparoscopia en comparación con las intervenidas por laparotomía ($p < 0.02$). Sólo se produjo un caso de tromboembolismo pulmonar luego de laparotomía. Es posible que la movilización más rápida que sigue a la laparoscopia evite la aparición de trombosis.

La investigación no reveló diferencias en la incidencia de aborto en forma global o cuando se efectuó el análisis según el momento de la gestación durante el cual se efectuó el procedimiento. La frecuencia de nacimiento pretérmino también fue semejante en las mujeres de ambos grupos al igual que la restricción del crecimiento intrauterino.

La incidencia de anomalías fetales fue del 3.2% y del 1.2% luego de laparoscopia y de laparotomía, respectivamente ($p = 0.28$). Las cifras no difieren de las comunicadas al registro poblacional de Israel. En cuatro fetos con anomalías (una transposición de grandes vasos, dos casos de defectos del tabique interventricular y un paciente con alteraciones del paladar), la operación se había llevado a cabo luego de la organogénesis completa de los órganos involucrados, por lo que no pueden ser atribuidas a la intervención. Sin embargo, en los recién nacidos con hipospadias leves, anomalía en la localización del ano e hipoplasia pulmonar, la operación se había realizado antes de que se completara la organogénesis, por lo que una relación causa efecto es posible.

No obstante, se requieren estudios más amplios para establecer con precisión si la laparoscopia y la laparotomía realizadas en ciertos períodos particulares de la gestación se asocian significativamente con más riesgo de aparición de anomalías congénitas.

En conclusión, afirman los autores, los hallazgos sugieren que la laparoscopia durante la gestación se acompaña sustancialmente con menor frecuencia de complicaciones posquirúrgicas respecto de la laparotomía. Además, no se asocia con mayor riesgo de aborto, nacimiento pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino o anomalías fetales. Es por ello que parece ser el procedimiento de elección.

8 - Mortalidad Total y Específica por Causa en Mujeres Suecas Sometidas a Implantes Mamarios con Fines Estéticos. Estudio Prospectivo

Koot VG, Peeters PH, Grobee DE y colaboradores

Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre, Utrecht, Países Bajos; Department of Medical Epidemiology, Karolinska Institute, Estocolmo, Suecia

[*Total and Cause Specific Mortality among Swedish Women with Cosmetic Breast Implants: Prospective Study*]

British Medical Journal 326:527-528, Mar 2003

Existe una elevada prevalencia de suicidios en mujeres sometidas a cirugía de implantes mamarios.

Aunque los posibles riesgos para la salud ocasionados por los implantes mamarios han sido extensamente discutidos durante la última década, sólo un estudio informó acerca de la mortalidad a largo plazo en pacientes con este tipo de implantes. En la presente experiencia los autores evaluaron la mortalidad total y específica por causa en mujeres suecas sometidas a mamoplastia de aumento entre 1965 y 1993. Dado que el deseo de una cirugía estética representa psicopatología de base en algunos casos, los investigadores arriesgaron la hipótesis de que las muertes por suicidios podrían estar sobrerrepresentadas.

Los autores obtuvieron los registros médicos de un total de 3 521 mujeres con edades comprendidas entre 15 y 69 años sometidas a cirugía de implantes mamarios. La muestra no incluyó pacientes intervenidas luego de una cirugía de cáncer mamario. El seguimiento se inició desde el primer día de la intervención y culminó en la fecha de emigración, de muerte o en diciembre de 1994. Las mujeres fueron evaluadas en promedio durante 11.3 años, correspondientes a 39 735 persona-años en riesgo. Los autores compararon la cantidad de muertes observadas con la cantidad de defunciones esperadas, lo que da como resultado el índice de mortalidad estandarizado (IME). Obtuvieron la cantidad de muertes esperadas mediante la multiplicación del número de persona-años en riesgo, dividido en estratos de edad y estratos de año calendario, por las tasas de mortalidad específicas por estrato. El IME puede considerarse como una medida de riesgo relativo, con la población de mujeres suecas como referencia. Las causas de mortalidad analizadas comprendieron suicidio, lesión no intencional, patologías cardiovasculares, neoplasias y otras causas.

Aunque se esperaban 58.7 defunciones, 85 mujeres fallecieron, con un IME igual a 1.5. En total, 15 personas se suicidaron, comparado con las 5.2 muertes esperadas (IME 2.9). El exceso de muertes también se debió a neoplasias (IME 1.4), principalmente por cáncer de pulmón. Por último, la cantidad de muertes por otras causas estuvo cerca de lo esperado.

Las mujeres sometidas a cirugía de implante mamario

presentan mayor tendencia a cometer suicidio en comparación con individuos de la población general. El exceso de mortalidad del 50% observada por los autores en mujeres suecas contrasta con el descenso de la mortalidad registrada en EE.UU. El fenómeno probablemente refleje diferentes motivos para elegir este tipo de cirugía o la falta de seguimiento en la experiencia norteamericana. Sin embargo, los dos trabajos demostraron mayor riesgo de suicidio en las mujeres sometidas a este tipo de intervención. En el presente estudio, el exceso de defunciones se debió a suicidios y neoplasias. Dada la vinculación documentada entre trastornos psiquiátricos y un deseo por ser sometida a una cirugía estética, el riesgo de suicidio refleja una mayor prevalencia de psicopatología más que una asociación causal entre implante mamario y suicidio. Para finalizar, los autores consideran que los cirujanos que evalúan candidatas para este tipo de intervención deben estar atentos a signos sutiles de problemas psiquiátricos.

9 - Goserelin versus Ciclofosfamida, Metotrexato, y Fluorouracilo como Terapia Coadyuvante en Pacientes Premenopáusicas con Cáncer de Mama con Nódulos Positivos: Estudio Zoladex Early Breast Cancer Research Association

Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W y colaboradores

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kiel; Universitätsklinik Frauenklinik, Frankfurt; Alemania

[Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as Adjuvant Therapy in Premenopausal Patients with Node-Positive Breast Cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study]

Journal of Clinical Oncology 20(24):4628-4635, Dic 2002

En las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama precoz, las decisiones terapéuticas deben basarse en la presencia de receptores de estrógeno. En estos casos, el goserelin es una alternativa efectiva y bien tolerada.

La terapia adyuvante se recomienda en la mayoría de las pacientes con cáncer de mama luego del tratamiento local con el objetivo de prevenir la recurrencia de metástasis a distancia y prolongar la sobrevida. Las alternativas disponibles para las pacientes premenopáusicas incluyen quimioterapia citotóxica,

ablación ovárica y terapia antiestrogénica.

El valor de la ablación ovárica permanente como coadyuvante en las mujeres premenopáusicas menores de 50 años con nódulos positivos o sin ellos fue claramente establecido en el estudio del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. El beneficio de la manipulación endocrina con tamoxifeno en las primeras etapas del cáncer de mama fue demostrado en pacientes de menos de 50 años con receptores de estrógeno (RE) positivos.

Los análogos de la hormona luteinizante-liberadora (LHRH) ofrecen una forma alternativa de supresión temporal de los estrógenos ováricos, potencialmente reversible al suspender el tratamiento, al evitar la morbilidad asociada con la supresión ovárica permanente. El goserelin es el LHRH más usado.

El estudio *Zoladex Early Breast Cancer Research Association* (ZEBRA) es un ensayo aleatorizado que compara la monoterapia con goserelin con el régimen combinado de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF) en términos de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total, así como la tolerabilidad de la terapia y la calidad de vida. Se trata de un estudio internacional multicéntrico, aleatorizado, abierto, iniciado en 1990 en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en etapas iniciales con nódulos positivos. Luego de la terapia local las pacientes fueron aleatoriamente asignadas a recibir goserelin o CMF.

Los puntos finales del tratamiento fueron: recurrencia (incluido segundo cáncer primario), fallecimiento, reacciones adversas graves, paciente incapaz de continuar con el tratamiento, reconocimiento retrospectivo de violación de los criterios de inclusión o exclusión, uso de tratamiento sistémico no incluido en el estudio, y decisión del investigador.

Eran consideradas elegibles las mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas de 50 años o menos, con cáncer de mama invasivo operable con nódulos positivos estadio II probado por histología, sin evidencia de metástasis, que no hubieran recibido terapia sistémica previa.

Las pacientes recibieron goserelin de depósito subcutáneo cada 28 días por 2 años (26 dosis) o 6 ciclos de quimioterapia CMF.

Los parámetros primarios de eficacia fueron sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total. Se determinó la positividad o no de RE y receptores de progesterona.

La seguridad se evaluó por la tolerancia total y la ocurrencia de eventos adversos.

La población del estudio incluyó 1 614 pacientes: 797 recibieron goserelin y 817 CMF. El 80% de las pacientes en quienes se realizó la determinación de RE eran positivas.

En total, 44.8% de las pacientes del grupo de goserelin y 40.0% del grupo CMF tuvieron eventos (recurrencia, segundo cáncer primario o fallecimiento) durante un seguimiento de 6 años, en tasas comparables en ambos grupos.

En las pacientes con RE positivos el goserelin fue comparable con CMF, mientras que en caso de tumores RE negativos el goserelin fue inferior a CMF en cuanto a sobrevida libre de enfermedad. El análisis estadístico no mostró evidencia de diferencias entre ambos tratamientos sobre la base del estadio nodular.

Se documentó un 24.3% de fallecimientos en el grupo de goserelin y 20.2% en el grupo CMF luego de 6 años de seguimiento. El efecto de ambos tratamientos fue

similar en caso de RE positivos, y superior con CMF en caso de RE negativos.

Se presentó amenorrea más rápidamente con goserelin que con CMF (95% Vs. 58.6% al cabo de 6 años). Luego de 3 años de la suspensión del tratamiento, sólo 22.6% de la mujeres que recibieron goserelin continuaban en amenorrea, mientras que en el caso de CMF el porcentaje era de 76.9%.

Durante el tratamiento se informaron efectos colaterales hematológicos en más pacientes que recibían CMF.

La incidencia de efectos colaterales fue sustancialmente superior en el grupo CMF que en el de goserelin (náuseas/vómitos, alopecia e infección). Los síntomas menopáusicos fueron inicialmente inferiores con CMF, pero luego fueron disminuyendo en intensidad en el grupo de goserelin y se mantuvieron sin cambio en el grupo de CMF. Un similar número de pacientes en ambos grupos presentaron reacciones adversas relacionadas con la medicación. Se vieron reacciones graves en 14.6% del grupo de goserelin y 13.8% en el de CMF. Un número similar de pacientes fallecieron en los dos grupos, pero sólo un caso se consideró relacionado con el tratamiento. Siete de las reacciones graves se consideraron improbablemente relacionadas con el tratamiento, y 13 fueron definitivamente no relacionadas con él.

En el estudio se incluyeron pacientes RE positivas y negativas. Los resultados obtenidos fueron diferentes, por lo que se consideraron como dos subgrupos.

Entre las pacientes RE positivas (suelen serlo 60% de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama), se demostró equivalencia entre los dos grupos en la sobrevida libre de enfermedad, igual que en estudios previos.

En el caso de tumores con RE negativos, los resultados fueron superiores con CMF.

En el estudio ZEBRA se indujo amenorrea permanente en 70% de las pacientes que recibieron CMF. Como todos los tratamientos que inducen menopausia reducen el riesgo relativo de recurrencia, el efecto de este tratamiento pudo deberse a la acción indirecta en los ovarios más que a acción citotóxica directa.

En contraste con CMF, la amenorrea inducida por goserelin fue reversible en la mayoría de los casos.

Los resultados de este estudio además resaltan el contraste en la tolerabilidad de ambos tratamientos. Las pacientes que recibieron CMF tuvieron una incidencia mucho mayor de eventos adversos típicamente asociados con terapia citotóxica. Si bien los síntomas menopáusicos fueron inicialmente menores con CMF, estos permanecieron inalterados luego del tratamiento, mientras que en el caso de goserelin mejoraron al suspender el tratamiento.

Es claro que todas las pacientes premenopáusicas con tumores RE positivos deben someterse a terapia de supresión ovárica, y aquellas que desean recuperar su estado hormonal previo, esto se logra en forma más confiable con un agonista de LHRH.

Actualmente la combinación de quimioterapia con tamoxifeno se usa de rutina como tratamiento coadyuvante en mujeres premenopáusicas con RE positivos. La adición de tamoxifeno al tratamiento con goserelin mostró ser de ayuda en casos de enfermedad avanzada, y se vio que esta combinación es superior a CMF en sobrevida libre de enfermedad. Esta terapia debería ser considerada.

10 - Clasificación de Imágenes Microhisteroscópicas y su Correlación con Diagnósticos Histológicos

Dotto JE, Lema B, Dotto JE (Jr) y Hamou J

Departments of Hysteroscopy and Pathology, Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Asociación Argentina del Cáncer, Buenos Aires, Argentina

[Classification of Microhysteroscopic Images and their Correlation with Histologic Diagnoses]

The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 10(2):233-246, May 2003

Los autores presentan la clasificación de las imágenes histeroscópicas con el fin de detectar precozmente lesiones cancerosas o precursoras.

El desarrollo del microhisteroscopio ha hecho que la histeroscopia sea un método seguro, eficiente y atraumático. No sólo permite la evaluación satisfactoria de la cavidad uterina en el consultorio, sino que contribuye a la detección precoz de lesiones benignas y premalignas así como de cáncer de endometrio. La experiencia adquirida con esta técnica acoplada a biopsias endometriales llevó a correlacionar imágenes histológicas con el diagnóstico. Debido a esto, los autores decidieron clasificar las imágenes histeroscópicas con diagnósticos histológicos, basados en el grado de sospecha.

La población evaluada en este estudio a doble ciego consistió en 1 436 mujeres. Se realizó histeroscopia entre los días 6 y 14 del ciclo, en mujeres premenopáusicas, o según indicación en las posmenopáusicas. Luego de la visualización de la lesión se tomó una muestra para anatomía patológica.

Las pacientes fueron divididas en 2 grupos: 285 constituyeron el grupo de mujeres asintomáticas de alto riesgo (obesidad, hipertensión, diabetes, nuliparidad, antecedente de cáncer, cáncer familiar). El segundo grupo consistió en 1 151 pacientes con pérdidas, o metrorragia posmenopáusica o perimenopáusica.

Histeroscopia normal. Durante la fase proliferativa del ciclo menstrual normal, la mucosa de la cavidad uterina tiene un aspecto rosado pálido, compacto. No se ven vasos superficiales; las aberturas de las glándulas son depresiones superficiales sin evidencia de vascularización. A través de la fase lútea, la superficie endometrial se vuelve más irregular, la congestión hace que adquiera un color más brillante. La superficie se observa rugosa y rojo amarillento; con la punta del microhisteroscopio se puede apreciar el espesor de la mucosa al deprimirla. Con mayor magnificación se pueden ver los vasos. La congestión de la mucosa puede producir sangrado. En caso de mujeres posmenopáusicas, la cavidad presenta un aspecto blanquecino, no se ven aberturas glandulares y hay pocos vasos debido a la atrofia. Puede haber petequias por hemorragias submucosas, lo que demuestra cuán friable es el epitelio.

Lesiones benignas. Pueden observarse diferentes patrones en caso de cambios debidos a terapia hormonal, que dependen de si el agente es suministrado por metrorragia disfuncional o como terapia de reemplazo. Se observan cambios pseudohiperplásicos en la mucosa: quistes, pseudopólipos y proliferación vascular, todo lo que cual llevar a diagnóstico equivocado de hiperplasia. El patrón pseudohiperplásico se debe a falta de terapia estrogénica.

Los miomas submucosos son vistos como estructuras hemisféricas con superficie lisa cubierta por endometrio. La base es amplia y de aspecto sólido. Algunos pueden estar cubiertos por vasos gruesos superficiales. Los miomas intramurales protruyen en la cavidad; algunos son parcialmente submucosos, y otros pueden hacerse submucosos al aplicar presión negativa.

Los adenomas basales y pólipos endometriales son fáciles de identificar por su aspecto típico, pero pueden ser difíciles de diagnosticar cuando hay otras alteraciones como hiperplasia o miomas necrobióticos. Los pólipos funcionales pueden ser múltiples y pequeños y sufren las mismas transformaciones que el endometrio. Algunos son rojos, solitarios y pedunculados, con un matiz blanquecino y pueden ser vascularizados. Los pólipos endometriales tienen una consistencia suave.

En caso de endometritis se ve un color rojizo con aspecto de «cielo estrellado», o como placas blanquecinas friables y fácilmente sangrantes.

Las sinequias pueden ser evaluadas en cuanto a su constitución, localización y extensión. Si son múltiples pueden bloquear la visión de la cavidad uterina. Las sinequias endometriales son finas y frágiles; se localizan en la periferia de la cavidad y se desprenden con facilidad. Las miofibrosas son más gruesas y tienden a ser centrales o cercanas a la apertura de las trompas de Falopio. Las de tejido conectivo son grandes, gruesas o irregulares, y pueden ser múltiples. Hay distorsión de la cavidad.

Por este método además se puede controlar la posición de un dispositivo intrauterino y modificarla o removerlo, de ser necesario.

Los úteros didelfos y los septos uterinos tienen imágenes características.

Los remanentes y pólipos placentarios se ven como lesiones lisas rojo oscuro, o pueden presentar un patrón necrótico. Tienden a formar puentes de mucosa y pueden estar vascularizadas.

Hiperplasia de bajo riesgo. La mucosa endometrial tiene un aspecto heterogéneo con proyecciones y marcada vascularización. Las hiperplasias pueden ser simples, complejas y atípicas. Se las define como crecimiento exuberante de la mucosa endometrial focal o generalizada. El aspecto de las hiperplasias simples es similar al del endometrio normal, con distribución glandular normal pero de mayor espesor. En la hiperplasia glandular quística clásica, la apertura de las glándulas forma un relieve con pequeños quistes que en ocasiones se asocian con atrofia quística. Los casos dudosos pueden requerir histopatología. Puede haber confusión en el caso de imágenes de adenomas polipoideos múltiples asociados con atrofia quística. En la hiperplasia polipoidea se observan varios pólipos de diferente tamaño, con marcada vascularización y puentes interpapilares.

Hiperplasia de alto riesgo. La superficie endometrial muestra proliferación polipoidea y puentes interpapilares en un fondo hemorrágico. Esto requiere histología. La

hiperplasia adenomatosa ofrece una superficie irregular.

Carcinoma. El aspecto puede variar. La lesión puede ser difusa o circunscrita. Las lesiones focales pueden ser proliferaciones polipoideas exofíticas blanquecinas con vascularización atípica y áreas hemorrágicas, o papilares con aspecto cerebriorme y áreas necróticas. Se observa desorganización de la arquitectura con áreas de necrosis o hemorragia. La vascularización está totalmente desorganizada. También es posible encontrar carcinomas en endometrios atróficos o patologías combinadas.

A través de la microhisteroscopia no fue posible llegar al diagnóstico de sospecha de carcinoma en 2 de 21 casos, debido a que eran mujeres con sinequias múltiples, pero el diagnóstico se confirmó por biopsia del espécimen obtenido.

Ocho hiperplasias complejas y 3 atípicas fueron rotuladas como hiperplasias de alto riesgo, con sobrediagnóstico en 4 casos con enfermedad mixta que causaba distorsión de las imágenes: 2 hiperplasias simples asociadas con miomas necrobióticos y adenomas múltiples asociados con atrofas quísticas. Las 70 hiperplasias de bajo riesgo detectadas correspondieron a 60 hiperplasias simples y 10 modificaciones endometriales por terapia de reemplazo hormonal.

Hubo 24 casos en que no se pudo llegar a un diagnóstico por la presencia de sinequias.

Se vio correlación significativa entre las imágenes y la confirmación histológica. De 96 mujeres con algún tipo de patología confirmada, 94 fueron correctamente diagnosticadas (4 fueron sobrediagnosticadas como patología mixta). El método tiene sensibilidad de 97.9% y especificidad de 99.3%. El valor predictivo positivo es de 90.4% y el negativo es de 99.8%

Si bien se realiza histeroscopia desde los años '80, no había una clasificación sistematizada de las imágenes. Los autores la realizan en este artículo, luego de observar la correlación que existía entre las imágenes y la histología. Los dos falsos negativos que resultaron ser cánceres no se debieron a un mal diagnóstico sino a que la visualización directa de las imágenes no fue posible por la presencia de sinequias. Los 4 casos de sobrediagnóstico fueron corregidos con las biopsias. Por lo tanto, si bien la correlación es alta, este método sólo debe ser usado para exploración diagnóstica, y el diagnóstico final debe hacerse sobre la base de la histopatología. Esta clasificación puede resultar útil como herramienta de comunicación entre endoscopistas y ginecólogos o patólogos.

11 - Conocimiento y Actitudes de Gestantes Respecto de la Recolección, Análisis y Almacenamiento de Células Precursoras Provenientes de la Sangre del Cordón Umbilical

Fernandez CV, Gordon K, Van den Hof M y colaboradores

Department of Pediatrics, Department of Obstetrics and Gynecology; Department of Bioethics, Dalhousie University: IWK Health Center, Halifax, Canadá

[*Knowledge and Attitudes of Pregnant Women with Regard to Collection, Testing and Banking of Cord Blood Stem Cells*]

Canadian Medical Association Journal 168(6):695-698, Mar 2003

La mayoría de las gestantes apoya la donación de sangre proveniente de cordón umbilical a bancos públicos para trasplante e investigación.

El entusiasmo por la sangre del cordón umbilical (SCU) como fuente de reconstitución hepatopoyética ha sido estimulada por los informes que demuestran la eficacia del trasplante de células precursoras de la SCU de donantes no relacionados en el tratamiento de una amplia gama de trastornos. El procedimiento, destacan los autores, podría ser la solución parcial para las falencias de ciertos programas de trasplante, fundamentalmente al incrementar la cantidad de donantes y reducir los tiempos de espera. En América del Norte existen al menos 25 bancos de SCU privados y públicos, 3 de ellos localizados en Canadá. Aunque la ética asociada con el empleo de SCU ha sido ampliamente debatida desde la perspectiva médica, poco se sabe sobre la opinión de los progenitores. Todavía no se exploró la elección de un banco público (donde las células precursoras están disponibles para cualquier paciente) o privado (de uso exclusivo para los familiares del donante). En la presente investigación los autores analizaron el conocimiento y las actitudes de gestantes respecto de este tema, información que podría ser utilizada en el desarrollo de pautas y procedimientos adecuados para el almacenamiento público y privado de SCU.

Los autores diseñaron un cuestionario de carácter anónimo que permitió explorar factores sociodemográficos, conocimientos sobre almacenamiento de SCU, actitudes ante los procedimientos de almacenamiento de SCU y opiniones frente al almacenamiento público o privado. La población evaluada comprendió a gestantes provenientes de clínicas prenatales canadienses de bajo riesgo y de alto riesgo. En total, 650 mujeres recibieron el cuestionario y una copia del consentimiento informado que indicó que la sangre de SCU puede ser utilizada para trasplantes y que puede ser almacenada en centros públicos o privados.

Los autores contaron con la información de 443 cuestionarios completados en su totalidad, el 24% de ellos respondidos por la gestante y su pareja. Los

resultados revelaron que el 70% de los encuestados consideraron como escasos o muy escasos sus conocimientos sobre el almacenamiento de la SCU. El 68% estimó que los médicos deberían informar a la gestante sobre el procedimiento. Un cuarto de las participantes sobreestimó el riesgo de que su hijo requiera un trasplante de médula ósea antes de los 10 años de vida, riesgo que varía entre 1 en 200 000 y 1 en 10 000. El 83% de las gestantes consideraron que el médico tendría que tratar el tema antes de las 30 semanas de gestación. Por otra parte, el 67% estimó que la pareja de la gestante debería tener poder de elección respecto de la recolección de muestras y del tipo de almacenamiento. En el caso de desacuerdo en la pareja el 77% de las mujeres opinó que la decisión final debería depender de la mujer, mientras que el 20% no estuvo de acuerdo con este tipo de procedimiento.

Por otra parte, el 24% de las encuestadas consideró que a los bancos no se les debería permitir la investigación del estado de salud del neonato donante. El 63% de las mujeres quisiera saber si la muestra va a ser utilizada, mientras que el 25% preferiría el derecho de vetar su empleo en un banco público. Asimismo, el 81% de las gestantes consideró que la madre debería ser notificada ante la detección de patologías virales o genéticas. El 30% de la muestra indicó que la SCU tendría que ser utilizada exclusivamente para trasplantes. El 67%, 39% y 33% aceptaron la investigación, la terapia génica y la producción de fármacos, respectivamente, como usos alternativos permitidos. La mayor edad, el mejor nivel educativo, la etnia blanca, la donación de sangre previa y la buena disposición ante el seguimiento del donante se asociaron con la aceptación de los usos alternativos. En otro orden, la etnia blanca y el apoyo a los usos alternativos de la SCU fueron los únicos factores predictivos de la elección de un banco público. Por último, el nivel educativo no se asoció con la elección entre banco público o privado.

Según los presentes registros, la mayoría de las mujeres (86%) hubieran elegido al donación de sangre de cordón umbilical a un banco público por altruismo y debido a los gastos asociados con un centro privado. Además de los costos relacionados con el almacenamiento privado, los autores destacan que son bajas las probabilidades de que un individuo requiera trasplante de células progenitoras. Los hallazgos proveen información que puede ser incorporada a las políticas regulatorias nacionales. Los autores sugieren el diseño de una lista que permita a las mujeres elegir entre diversas opciones respecto de utilización, aceptabilidad de programas a futuro, contacto con el donante para estudios adicionales y comunicación entre donante y receptor. La experiencia también ilustra un vacío en la educación de los progenitores que debería ser tratada al inicio de la gestación para que cuenten con suficiente tiempo para contemplar sus elecciones.

12 - Discrepancia entre las Recomendaciones de Consensos y el Uso Actual de Quimioterapia Adyuvante en Mujeres con Cáncer de Mama

Du XL, Key CR, Osborne C y colaboradores

University of Texas Medical Branch, Galveston, EE.UU.

[Discrepancy between Consensus Recommendations and Actual Community Use of Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer]

Annals of Internal Medicine 138:90-97, 2003

En términos generales e independientemente de otras características del tumor, existe enorme divergencia entre las recomendaciones vigentes y el uso de la quimioterapia en mujeres de más edad.

Si bien la eficacia de la quimioterapia en la prolongación de la supervivencia en mujeres con cáncer de mama ha sido bien establecida, existe escasa información en términos del uso actual de la quimioterapia.

Las recomendaciones han variado considerablemente en el transcurso de los años, tal como lo demuestran las conferencias de los *National Institutes of Health* (NIH). De hecho, recuerdan los autores, en 1985 se recomendaba la quimioterapia para mujeres premenopáusicas con tumores con ganglios positivos. En 1990, la quimioterapia era recomendada en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con ganglios positivos y para pacientes con cáncer confinado a la mama pero con hallazgos pronósticos desfavorables (gran tamaño o ausencia de receptores para estrógenos). El consenso de 2000 extendió la recomendación de quimioterapia para mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas con ganglios positivos o con tumores de más de 1 cm con ganglios negativos, independientemente del estado de receptores hormonales. Existe escasa información en mujeres de 70 años o más ya que ningún consenso efectuó recomendaciones puntuales para pacientes de ese grupo etario. Recientemente, los autores comunicaron el uso de la quimioterapia en mujeres de 65 años o más sobre la base del registro tumoral del *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), conectado con los datos de *Medicare*. Como era de esperarse, el uso de quimioterapia se redujo considerablemente en mujeres de más de 70 años mientras que en las pacientes con tumores grandes, en estadio avanzado o sin receptores hormonales era más probable el tratamiento quimioterápico.

En el trabajo actual revisan el uso de la quimioterapia en mujeres que residen en Nuevo Méjico, de 20 años o mayores, en el momento del diagnóstico del cáncer de mama entre 1991 y 1997. Manejan la hipótesis de que la quimioterapia no debería variar considerablemente según la edad en enfermas de menos de 65 años.

El *New Mexico Tumor Registry* es una base de datos poblacional establecida en 1966. Se evaluó la información proveniente de 5 101 enfermas de 20 años o más con cáncer de mama en estadios I, II o IIIA (según el *American Joint Committee on Cancer Staging System*) entre 1991 y 1997.

Se tuvo en cuenta el tratamiento sin quimioterapia, la quimioterapia no especificada, quimioterapia con un único agente, quimioterapia combinada y quimioterapia recomendada pero no aplicada. También se consideraron la terapia hormonal, la cirugía y la radiación.

Entre las 5 101 mujeres con cáncer de mama en estadios I, II o IIIA, la edad osciló entre los 20 y los 98 años, con un promedio de 61 años. En forma global, el 29% recibió quimioterapia. El índice de tratamiento quimioterápico fue del 11%, 47% y 68% en mujeres con neoplasia en estadios I, II y IIIA, respectivamente. En todos los estadios tumorales el uso de quimioterapia se redujo considerablemente en mujeres de más edad ($p < 0.001$). En general, el 66% de las pacientes de menos de 45 años recibieron dicho tratamiento en comparación con el 44% de las pacientes de 50 a 54 años, el 31% de aquellas de 55 a 59 años y el 18% de las mujeres de 60 a 64 años. Sólo el 12% de las enfermas de 65 a 69 años y el 3% de aquellas de más de 75 años recibieron quimioterapia.

El tratamiento fue más usado en pacientes con tumores con ganglios positivos y en mujeres con neoplasias sin receptores para estrógenos. Sin embargo, en todas las categorías por características del tumor, el uso de quimioterapia se redujo significativamente con la edad ($p < 0.001$). Por ejemplo, en enfermas con ganglios positivos y tumores con receptores positivos para estrógenos, el 87%, 67% y 22% de mujeres de menos de 45 años, de 55 a 59 años y de 65 a 69 años recibieron quimioterapia, respectivamente. La quimioterapia se utilizó en forma relativamente estable en mujeres de menos de 65 años con tumores con ganglios positivos y sin receptores hormonales. Sin embargo, para iguales características de la neoplasia, el uso fue significativamente inferior luego de los 65 años.

El porcentaje de mujeres tratadas con quimioterapia más terapia hormonal adyuvante (usualmente tamoxifeno) o que sólo recibió quimioterapia disminuyó con la edad. En cambio, la proporción de mujeres tratadas sólo con terapia hormonal se elevó con la edad. No obstante, el porcentaje global de mujeres con cáncer de mama que no recibieron terapia adyuvante (ni quimioterapia ni terapia hormonal) aumentó sustancialmente con la edad.

En un análisis posterior se incluyeron dos variables: edad y recomendaciones de los NIH de 1990 según las características del tumor. Así, se estudiaron enfermas de menos de 70 años con tumores con ganglios positivos, tumores de más de 1 cm con ganglios y receptores hormonales negativos y tumores de más de 3 cm con ganglios negativos, independientemente del estado de receptores hormonales. Para otras categorías de neoplasia se asumió la falta de recomendaciones precisas sobre la base del consenso de 1990.

La utilización de quimioterapia en mujeres con tumores sin guías puntuales de tratamiento disminuyó notablemente con la edad, a menos de un 10% en enfermas de 55 años o más. Sin embargo, se comprobó una disminución casi paralela con la edad en el uso de quimioterapia en pacientes en quienes estaba recomendado dicho tratamiento. El 77.4% de las menores de 45 años recibió quimioterapia. En cambio, el

tratamiento sólo se indicó en el 58.1% de las pacientes de 55 a 59 años, en el 37.7% de aquellas de 60 a 64 años y en sólo el 25% de las enfermas de 65 a 69 años.

Se calculó la probabilidad de tratamiento quimioterápico para cada grupo etario luego del ajuste según raza, estadio tumoral, estado de los ganglios, estado hormonal del tumor, radiación y terapia hormonal adyuvante. Se registró el mismo patrón de declinación de la quimioterapia con la edad. Las enfermas jóvenes con cáncer de mama tuvieron mayor posibilidad de recibir quimioterapia adyuvante mientras que las pacientes de más de 70 años menos frecuentemente recibieron esta modalidad de tratamiento. Aun al considerar los escenarios clínicos más extremos en función de la presencia de otras variables de confusión, las enfermas de 55 a 59 años y las de 60 a 64 años -respecto de las de menos de 45 años- recibieron quimioterapia menos frecuentemente.

Los resultados confirman la hipótesis de que las enfermas de más edad es menos frecuente que sean tratadas con quimioterapia a pesar de que las recomendaciones vigentes así lo indican. El patrón de declinación de uso de quimioterapia se mantuvo aun después de considerar otros parámetros pronósticos de influencia, como estado ganglionar, estado de receptores hormonales y otros tratamientos recibidos.

Numerosos estudios sugirieron que la edad por encima de los 65 años representa un importante factor de riesgo de terapia inadecuada en mujeres con cáncer de mama pero sólo unas pocas investigaciones evaluaron este efecto en términos de terapia farmacológica. Sin embargo, un hallazgo llamativo de la investigación actual es que aun en pacientes de menos de 65 años, el uso de quimioterapia se reduce significativamente con la edad.

En conclusión, afirman los expertos, la administración de quimioterapia está enormemente influida por la edad y por el estadio tumoral. Esta modalidad de terapia declina sustancialmente en mujeres de menos de 70 años con tumores para los cuales las pautas de los NIH recomiendan expresamente la quimioterapia. Por lo tanto, existe una divergencia obvia entre las recomendaciones vigentes y el tratamiento que se indica en la práctica. Sin embargo, aún se desconoce si las guías de tratamiento son demasiado agresivas o si los oncólogos clínicos son demasiado conservadores, si se tiene en cuenta la menor eficacia de la quimioterapia en relación con la edad y la inversión de la relación riesgo beneficio en pacientes de edad avanzada. Investigaciones prospectivas futuras seguramente brindarán la respuesta, comentan por último los expertos.

13 - Diversidad de Biotipos de *Ureaplasma urealyticum* en el Líquido Amniótico: Distribución, Respuesta Inflamatoria Intrauterina y Resultados del Embarazo

Kim M, Kim G, Romero R y colaboradores

Departments of Obstetrics and Gynecology and Clinical Pathology, Seoul National University College of Medicine; Laboratory of Fetal Medicine Research, Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital; Seúl, Corea

[*Biovar Diversity of Ureaplasma urealyticum in Amniotic Fluid: Distribution, Intrauterine Inflammatory Response and Pregnancy Outcomes*]

Journal of Perinatal Medicine 31:146-52, 2003

El biotipo parvo es el más frecuente en el líquido amniótico de embarazos de pretérmino. La biodiversidad no se asocia con los resultados ni con la respuesta inflamatoria.

Ureaplasma urealyticum está presente en el tracto genital inferior del 40% al 80% de las mujeres sexualmente activas y es el microorganismo más comúnmente aislado del líquido amniótico en pacientes con trabajo de parto de término y pretérmino y con rotura prematura de membranas. Además, este germen ha sido implicado en la etiología de corioamnionitis, aborto espontáneo y morbimortalidad perinatal.

Se desconoce por qué algunas mujeres con *U. urealyticum* en el tracto genital inferior presentan infección ascendente intraamniótica y otras no. De igual manera, entre las pacientes con invasión microbiana de la cavidad amniótica no está claro qué factores determinan la tasa de infección y de daño fetal. Hay dos posibles explicaciones a esto: diferencias en el potencial patogénico de distintas cepas de *U. urealyticum* y variabilidad en la respuesta del huésped a la invasión microbiana.

Ureaplasma urealyticum consiste en 14 serotipos que pueden ser divididos en dos biotipos de acuerdo con características fenotípicas y genotípicas. El biotipo «parvo» comprende 4 serotipos (1, 3, 6, 14), mientras que el biotipo «T960» incluye los serotipos 2, 4, 5, y 7 a 13. La diversidad fenotípica y genotípica entre los dos biotipos puede ser responsable de las diferencias en patogenicidad, dificultades en el cultivo y respuestas al tratamiento. Varios estudios demostraron que ciertos serotipos (especialmente el 4 y el 8) se asocian con enfermedad invasiva y que el biotipo T960 se asocia con más frecuencia con malos resultados en el embarazo. Sin embargo, en otros estudios no se encontró correlación entre serotipos y patogenicidad.

No hay información acerca de la diversidad de biotipos presentes en el líquido amniótico y su relación con resultados clínicos en los embarazos pretérmino. El objetivo de este estudio fue determinar la distribución de dos biotipos de *U. urealyticum* (parvo y T960) en el líquido

amniótico, y evaluar si la magnitud de la respuesta inflamatoria intrauterina y los resultados del embarazo varían de acuerdo con el biotipo.

La población del estudio consistió en 77 mujeres con embarazos de menos de 37 semanas, en las que se detectó *U. urealyticum* en el líquido amniótico por reacción de cadena de polimerasa (PCR), con iniciadores específicos para el gen ureasa. Las pacientes incluidas tenían diagnóstico de trabajo de parto de pretérmino, y se les realizó amniocentesis para evaluar el estado microbiológico de la cavidad amniótica y la madurez de los pulmones fetales. La rotura de membranas se diagnosticó por examen especular estéril confirmando la acumulación de líquido amniótico en la vagina, prueba de papel de nitrazina positiva, y prueba de formación de hojas de helecho positiva. Las pacientes fueron divididas en dos grupos de acuerdo con los resultados de la PCR de líquido amniótico, por biotipo de *U. urealyticum*. Se realizó la recolección de la muestra, cultivo, recuento de células blancas y determinación de interleuquina 6 en el líquido amniótico. Este se recolectó por amniocentesis transabdominal.

En el líquido amniótico almacenado previamente se practicó la PCR para aislamiento y biotipificación del patógeno. Se usaron controles positivos (una muestra con *U. urealyticum*) y negativos (agua estéril). La amplificación del ADN fue identificada con el iniciador β -globina.

Los autores efectuaron el diagnóstico de sepsis neonatal congénita, sospecha de sepsis, síndrome de distrés respiratorio, neumonía, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. El diagnóstico de corioamnionitis clínica se hizo cuando la temperatura se elevaba a 37.8°C y se presentaba uno o más de los siguientes criterios: sensibilidad uterina, secreción vaginal maloliente, leucocitosis materna ($> 15\ 000$ células/mm³), taquicardia materna (> 100 latidos/minuto), y taquicardia fetal (> 160 latidos/minuto). El diagnóstico de infección del cordón umbilical se hacía en presencia de infiltración neutrófila en las paredes de los vasos del cordón o en la gelatina de Warton, y de corioamnionitis histológica ante la presencia de cambios inflamatorios agudos en el examen de las membranas y del corion placentario.

El biotipo parvo fue detectado en 82% y el T960 en 18% de los 77 casos con PCR positiva para *U. urealyticum*. No hubo diferencias significativas en la edad gestacional promedio al momento de la amniocentesis, edad gestacional al momento del parto, peso del recién nacido, y tasas de corioamnionitis clínica, corioamnionitis histológica, infección del cordón umbilical y morbilidad neonatal entre los grupos de biotipos. La tasa de cultivo positivo de *U. urealyticum* fue similar en los dos grupos.

Tanto en el recuento de células blancas en el líquido amniótico como en las concentraciones de interleuquina-6 según el biotipo de *U. urealyticum*, se registraron valores sin significación estadística.

De los 77 casos con PCR positiva para *U. urealyticum* incluidos en el estudio, 8 tenían una infección mixta del líquido amniótico. Los otros microorganismos aislados fueron *Escherichia coli* (3 casos), y un caso de cada uno de los siguientes: *Staphylococcus*, *Streptococcus mitis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Candida* spp. y *Staphylococcus hominis*.

Luego de excluir estos casos, no se detectaron diferencias con valor estadístico en la edad gestacional promedio al momento de la amniocentesis, edad

gestacional promedio al momento del parto, peso del recién nacido, recuento de células blancas en líquido amniótico, concentración de interleuquina-6, y tasas de puntaje de Apgar bajo, corioamnionitis clínica, infección del cordón umbilical y morbilidad neonatal entre pacientes de los dos grupos de biotipos.

Ureaplasma urealyticum puede ser dividido en dos grupos por varios métodos. En el presente estudio se realizó PCR del gen del antígeno MB de *U. urealyticum* para tipificación de biotipo, porque es el antígeno predominantemente detectado en las infecciones por *Ureaplasma* en los seres humanos y está presente en todos los serotipos. Más aun, la variación de este gen se considera que es suficiente para explicar la diversidad antigénica en la especie.

Este es el primer estudio que muestra la distribución de los biotipos de *U. urealyticum* en el líquido amniótico por PCR para el gen del antígeno MB. Los resultados indican que el biotipo parvo es el subtipo dominante en el líquido amniótico de embarazos complicados por trabajo de parto de pretérmino. Los resultados coinciden con los de otros estudios.

Ciertos serotipos o biotipos de *U. urealyticum* tienen más probabilidad de asociarse con enfermedad invasiva. El 67% de los recién nacidos de madres con PCR positiva para el biotipo T960 en el líquido amniótico presentaron morbilidad. Sin embargo, no hubo diferencias de valor estadístico en la magnitud de la respuesta inflamatoria en el líquido amniótico y en los resultados del embarazo y neonatales entre los dos biotipos, lo que sugiere que la patogenicidad del microorganismo se relaciona con ciertos factores del biotipo más que con el biotipo *per se*.

La tasa de recuperación por métodos convencionales de cultivo no difirió de acuerdo con el biotipo.

Hasta el momento parece que la identificación del biotipo no es necesaria para el manejo clínico.