

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 - Predictores Clínicos de Alto Riesgo de Diabetes Mellitus en el Puerperio Temprano en Mujeres con Diabetes Mellitus Gestacional Reciente

Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH y colaboradores

Departments of Obstetrics and Gynecology, Preventive Medicine, and Medicine, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, California, EE.UU.

[Clinical Predictors for a High Risk for the Development of Diabetes Mellitus in the Early Puerperium in Women with Recent Gestational Diabetes Mellitus]

American Journal of Obstetrics and Gynecology
186(4):751-756, Abr 2002

Existen predictores clínicos capaces de determinar qué mujeres embarazadas con diabetes gestacional tienen mayor riesgo de diabetes en el posparto.

Luego del parto, la tolerancia a la glucosa vuelve a la normalidad en la mayoría de las mujeres con diabetes mellitus gestacional (DBTG). La situación se confirma con la prueba oral de tolerancia a la glucosa (PTG) en el posparto, pero menos del 50% de las mujeres regresan para realizarla. La determinación de factores clínicos que se relacionen con aparición de diabetes mellitus (DBT) posparto ayudaría, antes del parto, a identificar las mujeres que presentarán DBT, permitiendo brindarles consejo y educación al respecto.

El propósito de este estudio fue identificar qué parámetros clínicos maternos, parto o neonatales son predictores de alto riesgo de DBT en el puerperio en mujeres que han padecido DBTG, y calcular la incidencia y prevalencia de DBT posparto asociada con los factores identificados.

Este estudio retrospectivo se realizó a partir de la información de una base de datos prospectiva de mujeres controladas por DBTG. Si existían factores de riesgo de DBTG o signos clínicos de DBT en la primera visita de cuidado prenatal, se realizaba prueba de provocación con 50 g de glucosa, controlado a la hora. Si era normal, o si no habían factores de riesgo o signos clínicos, se realizaba la prueba a las 24-28 semanas de gestación. Las que tenían niveles de glucosa de 141-199 mg/dl en la prueba anterior realizaban la PTG con 100 g, controlando a las 3 horas. En mujeres con valores de prueba de provocación iguales o superiores a 200 mg/dl o glucosuria +2 se midió la glucosa en ayunas (GA); si ésta era inferior a 130 mg/dl, se realizaba PTG, y si era

superior, se diagnosticaba DBTG.

Las mujeres con diagnóstico de DBTG fueron sometidas a una dieta estándar para diabetes (30 kcal/kg en caso de peso normal, o 25 kcal/kg en caso de sobrepeso). Se repetía la medición de la GA en intervalos de 1-2 semanas a partir del inicio de la dieta. Si los valores permanecían iguales o superiores a 105 mg/dl, se iniciaba tratamiento con insulina y autocontrol de la glucemia 4-7 veces al día. Se ajustaban las dosis de insulina para lograr niveles de GA y posprandiales inferiores a 90 mg/dl y 120 mg/dl, respectivamente.

Los datos maternos recolectados fueron: edad, paridad, embarazos, índices de peso en el embarazo (kg/m²), antecedente de DBTG, macrosomía, malformaciones fetales o recién nacidos muertos.

Las variables anteparto eran los valores de la prueba de provocación, edad gestacional y GA al momento del diagnóstico de DBTG, curva de glucemia y área bajo la curva (ABC) de glucosa en la PTG diagnóstica, mayor valor de GA registrado antes del inicio del tratamiento insulínico, y clasificación de la DBTG (A₁ con GA menor de 105 mg/dl; A₂ con GA de 105 mg/dl o más).

Las variables neonatales recogidas fueron el peso del recién nacido, altura, resultado obstétrico (recién nacido muerto, vivo, o fallecimiento neonatal), y anomalías congénitas importantes. Se calculó el índice de masa corporal neonatal.

Se midió la GA antes del alta y, en las pacientes que requerían insulina, se hizo el diagnóstico de DTB. Al resto se lo volvió a citar en 1-4 meses para realizar PTG con 75 g de glucosa, midiendo a las 2 horas.

Se hacía el diagnóstico de DBT si los niveles de GA eran > 140 mg/dl o de PTG de 2 horas > 200 mg/dl con niveles a los 30, 60, o 90 minutos > 200 mg/dl.

De los 4 041 embarazos complicados con DBTG, 1 861 madres volvieron para el control de la DBT dentro de los 4 meses posteriores al parto. En el análisis final se incluyeron 1 636 casos.

Se diagnosticó DBT en 230 pacientes y deterioro de la tolerancia a la glucosa o de la glucemia en ayunas en 440. Las mujeres con DBT posparto tenían en general peores antecedentes obstétricos, por complicaciones como DBTG o recién nacidos con macrosomía, muertos o con anomalías. También eran mayores, y dieron a luz a edades gestacionales más tempranas. El diagnóstico y las pruebas de DBTG se habían realizado a edades gestacionales más tempranas, y todos los valores glucémicos evaluados fueron superiores. Los recién nacidos de madres con DBT posparto no tuvieron diferencias significativas en el peso ajustado por edad gestacional, tasas de recién nacidos muertos, o de anomalías. De las 37 mujeres que tuvieron niños con anomalías congénitas importantes, 8 (21.6%) presentaron DBT en el posparto, en comparación con 13.9% de las que tuvieron niños sin anomalías.

Se determinaron en las gestantes 6 predictores clínicos independientes de DBT en el posparto: aumento de los niveles respecto del mayor valor de GA durante el embarazo, DBTG clase A₂, ABC de glucosa en aumento, diagnóstico de DBTG a edad gestacional temprana,



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con atencionlector@siicsalud.com

antecedente de DBTG y aumento de los niveles de glucosa en la PTG.

El mayor nivel de GA durante el embarazo fue el mejor predictor de DTB posparto. Cada cuartilo sucesivo de GA se asoció con aumento significativo de la *odds ratio* y la tasa de DBT (las mujeres del cuartilo superior tenían 21 veces mayor riesgo de DBT que las del cuartilo inferior).

Sólo el cuartilo superior de ABC de glucosa tenía incremento significativo del riesgo de DBT. La edad gestacional superior a 27.3 semanas en el momento del diagnóstico de DBTG se asoció con más de 50% de reducción del riesgo de DBT en el posparto, en comparación con el diagnóstico más temprano. El antecedente de DBTG en otro embarazo se asoció con riesgo 1.6 veces superior.

Los autores encontraron 6 predictores independientes capaces de identificar a mujeres embarazadas con mayor riesgo de presentar DTB en el puerperio. Todos se relacionaron con el grado o la duración de la hiperglucemia y eran fácilmente identificables durante el embarazo. El mejor predictor fue el nivel elevado de GA durante el embarazo.

En contraste con otros estudios, en éste no se vio asociación alguna entre el peso de la madre (antes del embarazo o durante su transcurso) o el IMC y la DBT posparto. Esta diferencia puede obedecer a la alta prevalencia de obesidad entre las mujeres que participaron de este estudio. El antecedente de un embarazo con mal resultado obstétrico se asoció con aumento del riesgo de DBT posparto, pero no con el resultado obstétrico del embarazo en curso. Esto puede reflejar la presencia de intolerancia a la glucosa no diagnosticada en los embarazos anteriores, que en este estudio identificó a las mujeres de riesgo y permitió el diagnóstico y tratamiento precoz.

Los 6 predictores se relacionaron con la gravedad o duración de la hiperglucemia. El diagnóstico temprano de DBTG sugiere una forma más crónica o grave de resistencia insulínica, presente antes de la resistencia fisiológica que aparece en el tercer trimestre.

En mujeres asintomáticas, no embarazadas, se requieren al menos dos episodios de glucemia elevada para hacer el diagnóstico de DBT, por la variabilidad de la PTG en diferentes días. De igual modo, si se documentan alteraciones frecuentes en el metabolismo de la glucosa durante el embarazo, de mayor duración y gravedad, hay más probabilidad de que exista verdadera intolerancia a la glucosa subyacente, y no sólo la causada por el embarazo. Por tanto, el hallazgo de 6 predictores independientes sugiere que las mujeres con estas características tienen más probabilidad de DBT no diagnosticada antes del embarazo, o un rápido deterioro de la tolerancia a la glucosa. Esto apoya las recomendaciones del *Fourth International Workshop-Conference* de DBTG, en el sentido de que todas las mujeres con DBTG que recurren en el siguiente embarazo, o cuya DBTG se diagnostica en el primer trimestre, deben ser consideradas diabéticas y no con DBTG.

Todos los parámetros pueden ser obtenidos en los controles de rutina, y se pueden usar para identificar a las mujeres de mayor riesgo. Los valores de GA mayores de 121 mg/dl, el uso de insulina en el embarazo, el diagnóstico de DBTG antes de la semana 19, el antecedente de DBTG y un valor de PTG superior a 202 mg/dl son los parámetros de mayor riesgo de presentar DBT en el posparto. Esto puede ayudar a aconsejar a las pacientes de este grupo durante el embarazo, lo que mejoraría el control posterior.

6 - Endoteliosis Glomerular en Embarazo Normal y Preeclampsia

Strevens H, Wide-Swensson D, Hansen A y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital, Lund, Suecia

[*Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia*]

BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 110:831-836, 2003

La mera presencia de endoteliosis glomerular no confirma el diagnóstico de preeclampsia, ya que algunas modificaciones se detectan también en mujeres sin la enfermedad.

La endoteliosis glomerular (EG) es una lesión característica que se encuentra en las biopsias renales de mujeres con preeclampsia (PE) y se la considera patognomónica de la enfermedad. Consiste en edema de las células endoteliales con invasión del espacio capilar. La PE es una grave complicación que se asocia con importante morbilidad y mortalidad materna y fetal. Se ha observado correlación entre proteinuria, hiperuricemia y mortalidad perinatal. Sin embargo, señalan los autores, la hipertensión y proteinuria también pueden estar en otras patologías renales o nefrosclerosis, presente en el 20% al 40% de las mujeres embarazadas con hipertensión y proteinuria.

El objetivo de este estudio prospectivo es investigar la proporción de mujeres con enfermedad hipertensiva gestacional, con proteinuria o sin ella y hallazgos patognomónicos de PE *versus* otras patologías renales. Para ello se obtuvieron biopsias de riñón antes del parto en pacientes no seleccionadas, cerca del momento de inicio de los síntomas de la enfermedad hipertensiva. Las observaciones se compararon con las de biopsias de mujeres embarazadas normales.

El estudio se llevó a cabo durante 20 meses, desde noviembre de 1999 a junio de 2001 en el *University Hospital of Lund*. Las pacientes debían ser sanas antes de la gestación, sin antecedente de hipertensión esencial, diabetes o patología renal. En el momento de la biopsia, la presión arterial diastólica no debía superar los 105 mm Hg y el recuento de plaquetas no debía ser inferior a $100 \times 10^9/l$.

Se definió hipertensión gestacional a la presión arterial diastólica superior a 90 mm Hg en dos o más determinaciones consecutivas separadas por un intervalo de más de 4 horas, luego de la semana 20 de gestación. Se consideró PE a la hipertensión gestacional más proteinuria superior a los 300 mg/l. Las biopsias renales

fueron realizadas en la forma convencional bajo control ecográfico. En cada enferma se tomaron dos muestras, las cuales se dividieron en tres partes. Una se fijó en formaldehído al 4% para observación microscópica con PAS-hematoxilina, hematoxilina y eosina, coloración tricrómica Masson, rojo Congo para amiloidosis y metenamina plata; la segunda se fijó en glutaraldehído al 2.5% para microscopia electrónica, y la tercera se estudió con inmunofluorescencia.

Se registraron las modificaciones en los túbulos, en el tejido intersticial, vasos y glomérulos. El grado de endoteliosis se determinó mediante una escala semicuantitativa: 0, ausencia; 1, menos del 20% de obliteración de la luz; 2, obliteración del 20% al 80% y 3, más del 80% de obliteración. El espesor de las paredes arteriolares también se estableció en una escala semicuantitativa: 0, sin engrosamiento; 1, engrosamiento moderado y 2, engrosamiento marcado. Mediante inmunofluorescencia se detectó depósito de IgA, IgG, IgM, properidina, C1q, C3, C4 y fibrina, todos en una escala de 1 a 3 cruces.

Un glomérulo de cada biopsia se evaluó con microscopia electrónica para comprobar presencia y localización de depósitos densos, interposición de células mesangiales alrededor de las asas capilares y endoteliosis: 0, sin edema de las células endoteliales y fenestración preservada; 1, al menos un asa capilar normal y 2, edema endotelial difuso.

Todas las pacientes recibieron información relacionada con las posibles complicaciones de las biopsias: hematoma renal (que se presentó en una enferma) o hematuria. Las mujeres embarazadas normales recibieron una recompensa económica por participar y, en su mayoría, estuvieron satisfechas de hacerlo por tener alguna amiga cercana con la enfermedad. Se consideró que la inclusión de controles era esencial para poder establecer con seguridad si la EG es de hecho patognomónica de la PE, agregan los autores. En caso de no ser así, no sería ético seguir practicando biopsias renales con finalidad diagnóstica en este contexto.

Durante los 20 meses se pudieron estudiar 36 pacientes. Las 12 embarazadas normales dieron a luz sin complicaciones y ninguna presentó evidencia de hipertensión durante la gestación.

En 35 de las 36 enfermas con PE, la patología comenzó en el tercer trimestre de la gestación. En la restante, ocurrió a los 179 días de embarazo. Ocho mujeres tenían hipertensión sin proteinuria mientras que 28 tuvieron PE con proteinuria significativa.

Una mujer con PE tenía una forma leve de enfermedad renal quística observable en la ecografía antes de la biopsia. En una enferma, la proteinuria persistió 4 meses luego del parto, momento en el cual una nueva biopsia reveló proliferación mesangial moderada. Sin embargo, no hubo evidencia de depósitos en la inmunofluorescencia o microscopia electrónica, por lo que los hallazgos se atribuyeron a un estadio de cicatrización de la lesión renal. La proteinuria, aunque persistió hasta los 9 meses posteriores al parto, remitió al año. En mujeres con PE, en pacientes con hipertensión gestacional sin PE y en 7 de 12 controles hubo evidencia de EG.

El número promedio de glomérulos por biopsia fue de 12. Hubo EG en todas las pacientes con hipertensión proteinúrica y en todos los casos -con excepción de una enferma- la lesión fue moderada o grave. Habitualmente todos los glomérulos en una sección estaban afectados

pero la gravedad de la EG varió de un glomérulo al otro. Todas las mujeres con hipertensión no proteinúrica tuvieron EG pero de menor intensidad. El citoplasma de las células endoteliales usualmente presentó un aspecto vacuolado. Ocasionalmente se comprobaron depósitos PAS+ en o entre las células endoteliales pero fue frecuente la ausencia de esta alteración aún en glomérulos con EG marcada. A menudo se registraron glóbulos hialinos PAS+ en los podocitos. En algunas secciones glomerulares hubo interposición periférica mesangial, habitualmente afectando a pocos capilares de un glomérulo. La proliferación mesangial y la expansión de la matriz no fueron hallazgos característicos.

El patrón histológico fue marcadamente uniforme en todas las biopsias; no hubo ninguna lesión que sugiriera glomerulonefritis primaria. Tampoco se constató en ningún caso glomerulosclerosis focal o segmentaria ni hialinosis. La esclerosis glomerular global fue un hallazgo muy raro. El análisis semicuantitativo mostró engrosamiento arteriolar significativamente mayor en pacientes hipertensas que en controles ($p < 0.001$). No se registró hiperplasia de las células yuxtglomerulares.

En pacientes hipertensas, la inmunofluorescencia reveló escaso depósito de IgM, IgA y C3 en algunos glomérulos a lo largo de los capilares y en el mesangio, pero nunca en todos los glomérulos de una biopsia. La microscopia electrónica no reveló depósitos en el mesangio. En controles no se registró ningún depósito inmunofluorescente.

La microscopia electrónica mostró EG en todas menos una de las biopsias de pacientes con hipertensión. Hubo interposición de células mesangiales y depósitos densos en pacientes con hipertensión, con proteinuria o sin ella.

El estudio mostró EG no sólo en pacientes con PE sino también en enfermas con hipertensión gestacional sin proteinuria y en controles. Sin embargo, los depósitos densos en microscopia electrónica y la interposición celular mesangial sólo se comprobaron en mujeres con hipertensión, quienes a su vez tuvieron EG más importante. No hubo enfermedad renal no detectada clínicamente en ningún caso.

Los trabajos controlados como el actual han sido escasos. Sin embargo, se sabe que, durante la gestación normal, el flujo sanguíneo renal y el índice de filtrado glomerular aumentan en al menos 40%; el volumen del riñón se eleva en 30%, fenómenos que anticipan cambios morfológicos fisiológicos durante el embarazo. Aunque se ha empleado material de autopsias como controles, la interpretación y comparación en estos casos es compleja. Asimismo, muchas investigaciones postergaron la toma de biopsia renal hasta después del parto, momento en el cual las alteraciones de la PE pueden haber desaparecido. De hecho, ya en la primera semana del puerperio puede haber regresión de algunas lesiones glomerulares típicas de la PE. Al mes es frecuente que se observe remisión completa.

Históricamente, la EG se consideró patognomónica de la PE. Sin embargo, las observaciones del estudio cuestionan este concepto. La mera presencia de EG no permite certificar el diagnóstico de PE ya que algunas modificaciones se detectan también en mujeres sin PE. La transición desde embarazo normal, hipertensión gestacional y PE parecería ser un proceso continuo, tal vez, como respuesta de adaptación. Es posible que la PE represente el extremo final de una serie de modificaciones fisiopatológicas durante la gestación, señalan por último los autores.

7 - Conocimiento Actual del Monitoreo Fetal Intraparto: Cardiotocografía versus Cardiotocografía + Análisis del ST en el Electrocardiograma Fetal

Olofsson P

Department of Obstetrics and Gynecology, Malmö University, Malmö, Suecia

[Current status of intrapartum fetal monitoring: cardiotocography versus cardiotocography + ST analysis of the fetal ECG]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 110(Sup):S113-S118, 2003

El monitoreo fetal cardíaco o cardiotocografía en combinación con la valoración del ST reduce considerablemente el riesgo de hipoxia fetal y de acidosis metabólica en el nacimiento.

La introducción del monitoreo electrocardiográfico fetal (CTG), hace 30 años, respondió al objetivo de identificar fetos con hipoxia durante el trabajo de parto. Hoy en día, la muerte durante el parto es un evento infrecuente. Asimismo, la incidencia de convulsiones se redujo en forma considerable. Sin embargo, señala el autor, muchos fetos muestran modificaciones electrocardiográficas (ECG) sin que esto represente riesgo. Por este motivo, el procedimiento ha recibido múltiples críticas ya que se asocia con elevadas tasas de nacimiento con intervención.

Los estudios epidemiológicos revelaron que el ECG fetal muestra patrones en el segmento ST que reflejan la capacidad del miocardio fetal de responder a la hipoxia. La elevación del ST y la amplitud de la onda T se expresa en un aumento del cociente T/QRS, parámetro que identifica a un feto que sufre hipoxia, con activación de los receptores beta adrenérgicos y glucogenólisis del miocardio. El incremento del cociente T/QRS indica que el feto tiene riesgo de hipoxia pero que aún es capaz de defenderse de la lesión. La depresión del segmento ST, identificada como un segmento negativo o bifásico de ST + T, reflejaría una situación límite en la cual el feto ya no puede responder a la hipoxia.

Estas observaciones experimentales motivaron la producción de un monitor que permite el análisis CTG + ST; se ha visto que el uso de este dispositivo se asoció con reducción del 46% en el índice de *operative delivery for fetal distress* (ODFD) en comparación con la valoración aislada del CTG. Paralelamente se puso de manifiesto que la detección del ST aún debía ser mejorada, por lo que se diseñó un equipo (STAN) con sistema digital y capacidad de registro espontáneo de las modificaciones del ST. Un estudio aleatorizado reciente realizado en Suecia validó por primera vez este nuevo aparato.

Estudio sueco aleatorizado y controlado de comparación entre CTG + ST o CTG aislado. El objetivo de la investigación fue establecer la capacidad del registro combinado en la reducción de la acidosis metabólica en

el recién nacido y en el número de ODFD. El estudio se llevó a cabo durante 18 meses luego de un período de entrenamiento de 2 meses. Se incluyeron mujeres con embarazo único de más de 36 semanas de gestación, quienes fueron asignadas a CTG o a CTG + ST. El tratamiento en el primer grupo siguió las recomendaciones de la FIGO mientras que en el otro se utilizó un algoritmo de interpretación. En forma opcional se pudo tomar una muestra de sangre de cuero cabelludo del feto. La principal variable para el análisis fue la acidosis metabólica (pH por debajo de 7.05 y déficit de base en el fluido extracelular de más de 12.0 mmol/l) y el índice de ODFD. La morbilidad fetal se consideró según el índice APGAR al minuto y a los 5 minutos de la internación en la sala de cuidados intensivos neonatales.

Se reclutaron 4 966 parturientas, aproximadamente 31% a 36% de todos los nacimientos en el período de estudio. Las características basales fueron semejantes en ambos grupos, pero la analgesia epidural fue más común en el grupo CTG (40%) que en el CTG + ST (37%).

Se produjeron 5 muertes perinatales, dos por malformaciones fetales y tres por eventos durante el parto. En los últimos tres casos, la interpretación de la información obtenida con el monitoreo no procedió tal como lo sugería el protocolo. Se registraron 11 casos de encefalopatía hipóxica isquémica (EHI). Los tres neonatos con convulsiones (EHI grado 2) eran del grupo CTG. No hubo ningún episodio de sangrado intracerebral (EHI grado 3). En el grupo CTG + ST, la incidencia de acidosis fue significativamente menor (0.7% versus 1.5%; riesgo relativo [RR] = 0.47), al igual que el número de ODFD (7.7% versus 9.3%; RR: 0.83).

Evolución neonatal. Se evaluó en detalle la evolución de 351 neonatos internados en la sala de cuidados intensivos. Uno de ellos falleció y 28 presentaron complicaciones: 22 tuvieron un patrón CTG + ST indicativo de cirugía, según las recomendaciones. El número de recién nacidos vivos con encefalopatía moderada o grave fue significativamente inferior en el grupo CTG + ST (0.04%) que en el grupo CTG (0.33%). Los resultados muestran claramente la utilidad del registro STAN durante el trabajo de parto para reducir el riesgo de exposición a hipoxia y daño cerebral.

¿Muestra de sangre de cuero cabelludo, STAN o ambos? En el trabajo mencionado se tomaron muestras de sangre en el 10.7% de los fetos del grupo CTG y en el 9.3% de los del grupo CTG + ST (RR = 0.87; p = 0.12). Luego del período de reentrenamiento, los valores fueron de 11.8% y 8.9%, en igual orden (p = 0.02). Se comprobó acidosis metabólica en seis fetos y la muestra de sangre sólo fue anormal en uno (pH = 7.13; eventos ST registrados durante 80 minutos). En los 5 fetos restantes el pH fue normal (por encima de 7.20).

Existe preocupación en relación con el uso e interpretación del STAN con la muestra de sangre. En el estudio sueco se utilizó este último procedimiento para la medición del pH, según el criterio del especialista a cargo. Sin embargo, la respuesta definitiva sólo se obtendrá a partir de estudios futuros aleatorizados.

El *Nordic Observation Study*, el estudio sueco y el trabajo de la Unión Europea abarcaron en conjunto 9 508 casos. En el 0.94% (n = 89) hubo acidosis metabólica. Se registraron anomalías del ST en 73 de los 89 fetos (82%). Sólo se obtuvo muestra de sangre en el 16.9% de los casos, pero en sólo 6 demostró acidosis metabólica.

La información en conjunto sugiere que el registro *STAN* reemplazará en el futuro al estudio de sangre fetal ya que este último procedimiento requiere más tiempo, con lo cual se posterga la adopción del tratamiento adecuado.

Estado actual en CTG + ST en Europa. Hasta la fecha se realizaron dos estudios de observación y dos trabajos aleatorizados. Los autores recuerdan que el método *STAN* ya se emplea en instituciones de 10 países europeos certificados como "centros de excelencia" y avalados por la Unión Europea. La finalidad es obtener información precisa en relación con esta nueva metodología a través de grupos de trabajo en cada región. Por el momento, la mayoría de los ODFD en los 10 centros se basa en indicaciones no relacionadas con el CTG + ST. La incidencia combinada de mortalidad perinatal y de EIH moderada a grave en el estudio sueco y en los trabajos que abarca el proyecto europeo fue de 0.61/1.000 en el grupo CTG + ST y de 4.2/1.000 en el grupo CTG.

Otros dos trabajos controlados incluyeron en forma global 6 800 casos. En el grupo con CTG + ST, la frecuencia de ODFD se redujo en 35% y la acidosis metabólica en el momento del nacimiento en 61%.

Necesidad de educación, entrenamiento y motivación del personal. Discusión. Estos aspectos son fundamentales siempre que se introduce una nueva metodología, fenómeno que se puso claramente de manifiesto en el estudio sueco. La investigación multicéntrica realizada en Suecia demostró que el monitoreo fetal con CTG y análisis combinado del ST durante el trabajo de parto se asocia con mejoría sustancial en la evolución perinatal. El trabajo mostró que esta modalidad de estudio reduce considerablemente el riesgo de exposición fetal a hipoxia grave intraparto. Por su parte, los hallazgos también confirman que el análisis del ST fetal permite identificar hipoxia importante. El agregado de esta valoración a la CTG convencional reduce sustancialmente el riesgo de distrés fetal por hipoxia.

Una de las observaciones más importantes del estudio sueco fue la disminución importante de la acidosis en el momento del nacimiento (1.5% en el grupo CTG) y 0.7% en el grupo CTG + SD. El registro del ST parece ser de particular trascendencia en la detección de asfixia. Luego de la publicación de los estudios comentados, el método atrajo mucha atención y es de esperar que motive nuevas investigaciones para aprovechar al máximo su valor predictivo en el contexto de posible hipoxia fetal.

8 - Efectos de Combinar la Translucidez de la Nuca y los Marcadores Séricos sobre el Rastreo Prenatal del Síndrome de Down en Embarazos Gemelares

Wald N, Rish S y Hackshaw AK

Wolfson Institute of Preventive Medicine, Bart's and the London School of Medicine and Dentistry, Chaterhouse Square, Londres, Reino Unido

[Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down Syndrome in twin pregnancies]

Prenatal Diagnosis 23:588-592, 2003

El rastreo de síndrome de Down en embarazos gemelares se asocia con dificultades especiales de índole ética y médica. Los autores proponen una estimación combinada o integrada que puede emplearse en este contexto.

Los niveles de ciertos marcadores séricos, expresados como múltiplos de la mediana (MoM), suelen emplearse en el rastreo prenatal del síndrome de Down. En embarazos múltiples, el MoM de gestaciones únicas normales de igual edad gestacional se divide por el MoM correspondiente al de gestaciones gemelares normales. Por este motivo, en el rastreo el valor se interpreta como si fuese un embarazo único. Este abordaje suele utilizarse en el segundo trimestre de la gestación en el contexto del rastreo del síndrome de Down y está diseñado para tener un mismo índice de falsos positivos en embarazo único o gemelar.

Durante el primer trimestre, el riesgo de síndrome de Down se calcula a partir de la combinación de marcadores serológicos (proteína plasmática A del embarazo [PAPP-A], fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana [β -hCG]) y la translucidez de la nuca (TN) en la ecografía. Al igual que en embarazos únicos, se considera que la combinación de pruebas se asocia con mayor confiabilidad que la esperable a partir de cada uno de los marcadores en forma aislada.

Sin embargo, añaden los expertos, la interpretación de estas mediciones en embarazos gemelares se torna particularmente difícil porque la concentración de cada marcador serológico se relaciona con la gestación mientras que la TN es específica de cada feto. En esta situación, la TN puede emplearse en forma individual para establecer el riesgo específico de cada uno o en forma combinada para obtener el riesgo de la gestación. En cambio, el nivel de marcadores séricos sólo es apto para este último cálculo. Por lo tanto, la combinación de la TN y de la concentración de los marcadores requiere la estimación del riesgo específico al embarazo, estrategia apropiada ya que en caso de que la mujer decida continuar con la amniocentesis, debe obtenerse líquido de cada saco amniótico y no sólo de uno de ellos.

En embarazos gemelares dicigóticos (EGD), el riesgo de síndrome de Down de cada feto es independiente del riesgo del otro feto mientras que en embarazos monocigóticos (EGM), el riesgo de uno de los fetos es, en teoría, el mismo que el del otro. Por ello, el riesgo



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con atencionallector@siicsalud.com

específico de gestación, en EGD, se calcula a partir de la sumatoria de los riesgos individuales de cada feto mientras que en los EGM puede calcularse una estimación única a partir del promedio de las dos mediciones de TN.

No existe ningún método no invasivo preciso para determinar el estado mono o dicigótico de los fetos, pero el número de sacos coriónicos se relaciona fuertemente con el estado cigota: todos los gemelos monocoriónicos son monocigotas y el 90% de aquellos dicoriónicos es dicigota. La cantidad de sacos coriónicos puede utilizarse, por ende, en la estimación del riesgo. Entre la semana 10 y 14 del embarazo, la ecografía es bastante certera para definir la corionicidad en un embarazo gemelar. Así, los EGM tienen placenta única y no se observa el signo lambda en la unión entre la placenta y la membrana interfetal mientras que en los EGD se observan dos placentas separadas o una placenta única con evidencia del signo lambda.

En el artículo, los autores describen un procedimiento combinado para estimar el riesgo de síndrome de Down en EGD y en EGM.

El modelo propuesto es apto para el cálculo del "pseudorriesgo" ya que ante la falta de datos suficientes en relación con los marcadores en embarazos gemelares, la estimación del riesgo verdadero es imposible, agregan los expertos. Se tiene en cuenta el riesgo en función de la edad, del nivel promedio de marcadores séricos en embarazos afectados y no afectados según el estado cigota y se calcula el pseudorriesgo en EGM y EGD en base a dos ejemplos concretos. Se calculan los *likelihood ratio* (LR) a partir de la distribución gaussiana de los marcadores de rastreo en embarazos normales y afectados, según el método descrito por Wald y colaboradores.

En EGM, el LR se estima en forma directa a partir de un modelo de variables únicas (sólo para TN) y de variables múltiples (prueba integrada y combinada). En EGD se emplea el modelo de simulación *Monte Carlo* en función de los mismos parámetros. Se trabaja con un número simulado de 100 000 embarazos gemelares normales e igual cantidad de embarazos gemelares afectados, cada uno con dos MoM de TN, un MoM de PAPP-A y de β -hCG en el primer trimestre con el agregado de inhibina A, alfa feto proteína y E3 urinario en el segundo trimestre.

En el modelo se considera un índice de falsos positivos del 5% en EGM y EGD y se brindan valores estimativos del rastreo basados en la TN, para la prueba combinada (TN con marcadores serológicos del primer trimestre) y para la prueba integrada (TN más marcadores séricos del primer y del segundo trimestre de la gestación), todos interpretados en relación con la edad materna. En todos los casos, las estimaciones son tentativas y aproximadas porque (a) se apoyan en la presunción de que la distribución de la TN en fetos normales y afectados es la misma y (b) por desconocerse con precisión la distribución de los marcadores séricos en embarazos gemelares con un único feto afectado o con los dos fetos afectados.

Los autores recuerdan que, debido a la dificultad de combinar la información ecográfica y serológica, muchos centros sólo prestan atención a la primera de ellas. Sin embargo, el método propuesto permite el uso de ambos marcadores que brinda, al igual que en los embarazos únicos, mejor aproximación diagnóstica. El índice de detección para un porcentaje de falsos positivos del 5% es del 68% al considerar la edad materna y la TN y del 70% mediante la prueba combinada.

En EGM no hay razón para atribuir riesgos diferentes a

los dos fetos porque, en teoría, ambos serán sanos o ambos estarán afectados. Por lo tanto, parece adecuado considerar el promedio de las dos determinaciones de TN de manera tal de estimar un riesgo único, con lo cual aumenta la precisión de la estimación del riesgo.

En un EGD, cualquiera de los fetos puede estar afectado. Sin embargo, es excepcional que ambos sean anormales (aproximadamente 1 posibilidad cada dos millones según un riesgo basal de 1 en 700 en la población general). Por lo tanto, el riesgo de cada feto es independiente del riesgo del otro por lo cual es racional sumar los riesgos según la TN y multiplicar dicho valor por el LR que deriva de las mediciones de marcadores serológicos. Como se mencionó, el 90% de los embarazos dicoriónicos es dicigota y por ello la estimación es incorrecta en el 10% de los casos.

El método propuesto, concluyen los autores, puede emplearse en la prueba combinada del primer trimestre (TN, PAPP-A y fracción β libre de la hCG con edad materna) o en la prueba integrada (TN con PAPP-A en el primer trimestre con los marcadores del segundo trimestre) con la finalidad de obtener una estimación única. Aún así, la situación es difícil de abordar. Aunque podría decidirse la muerte del feto afectado, la estrategia puede asociarse con el fallecimiento del feto sano. Las mujeres deben decidir hasta qué punto seguir con el rastreo y muchas, razonablemente, eligen no continuar con el mismo.

9 - Ensayo Clínico Aleatorizado acerca del Tratamiento de la Anovulación Resistente al Citrato de Clomifeno Utilizando Supresión con Píldoras Anticonceptivas Orales y Tratamiento Reiterado con Citrato de Clomifeno

Branigan E y Estes A

Centro Bellingham de Fertilización in vitro e Infertilidad, Bellingham, Washington, EE.UU.

[A randomized clinical trial of treatment of clomiphene citrate-resistant anovulation with the use of oral contraceptive pill suppression and repeat clomiphene citrate treatment]

American Journal of Obstetrics And Gynecology
188(6):1424-1430, Jun 2003

La supresión ovárica con anticonceptivos orales produce excelentes tasas de ovulación y embarazo en pacientes resistentes al citrato de clomifeno, por disminución de los andrógenos ováricos, LH y 17 beta estradiol.

La anovulación crónica constituye una causa común de infertilidad femenina. La mayoría de las mujeres es tratada inicialmente con citrato de clomifeno, en dosis de 50-250 mg. Un estudio de gran envergadura halló que el

50% de las mujeres ovulan con dosis de 50 mg, y que el 74% lo hace con dosis de 100 mg. Sin embargo, pese a la ovulación exitosa, menos del 50% de estas mujeres logra embarazarse. Se ha observado, además, que más del 25% de las mujeres anovuladoras crónicas no consiguen ovular con cualquier dosis de citrato de clomifeno. Para estos casos, la opción siguiente es el tratamiento con gonadotropinas u otras pocas terapias adyuvantes. Estas últimas incluyen la reducción del peso corporal, el empleo de agentes sensibilizadores a la insulina, bromocriptina, glucocorticoides, grandes dosis continuas de citrato de clomifeno o cirugía. Una pequeña pérdida de peso corporal total, del orden de 5%, puede producir ciclos ovulatorios. En los casos de hiperprolactinemia, la bromocriptina puede producir resultados exitosos, tanto sola como asociada a citrato de clomifeno. La metformina (un agente sensibilizador a la insulina), empleada sola o con citrato de clomifeno, logra también ovulaciones exitosas. La dexametasona y otros glucocorticoides, junto con el citrato de clomifeno, son útiles para tratar mujeres hiperandrogénicas con niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) superiores a 200 µg/ml. Algunos autores han utilizado citrato de clomifeno más allá de los cinco días habituales, aún en dosis continuas, hasta que ocurre la ovulación. Sin embargo, estos regímenes son limitados debido a los efectos colaterales que llevan al abandono del tratamiento. La cirugía (resección cuneiforme ovárica o perforación ovárica laparoscópica) puede producir ciclos ovulatorios por períodos limitados, pero el tratamiento es caro, con riesgo de adherencias pelvianas.

La terapia con gonadotropinas exógenas es generalmente el paso siguiente para las pacientes resistentes al citrato de clomifeno. Este tratamiento es efectivo pero costoso, y conlleva alto riesgo de gestaciones múltiples y de síndrome de hiperestimulación ovárica. El propósito del presente estudio fue evaluar la efectividad y la respuesta endocrina ante la supresión ovárica inducida por los anticonceptivos orales, seguida del tratamiento con citrato de clomifeno en pacientes previamente resistentes a esta última droga.

Se evaluaron 48 pacientes tratadas en una clínica de nivel terciario abocada al tratamiento de la infertilidad. Las pacientes fueron aleatoriamente asignadas al grupo 1, de tratamiento con anticonceptivos orales + citrato de clomifeno (tratamiento continuo oral con anticonceptivos, seguido de citrato de clomifeno), o al grupo (2), de control, que no recibió tratamiento con anticonceptivos en el ciclo previo a la utilización de citrato de clomifeno. Hacia el día 3 del ciclo, se efectuaban dosajes séricos de 17 beta estradiol, hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y andrógenos, así como antes y después del tratamiento. También fueron estudiados el crecimiento folicular, la presencia de ovulación y las tasas de embarazo logrados.

El estudio contó con un grupo de tratamiento de 24 mujeres y un grupo de control conformado por la misma cantidad de participantes. Todas las pacientes completaron un ciclo de tratamiento inicial, pero sólo aquellas que lograron ovular y no se embarazaron siguieron con los ciclos de citrato de clomifeno. Se realizaron en total 89 ciclos de tratamiento, con 62 ciclos en el grupo de anticonceptivos orales/citrato de clomifeno, y 27 ciclos en el grupo control. Los datos demográficos basales no mostraron diferencias significativas entre los grupos. La edad media de las participantes era de 28.2 ± 3.4 años; el índice de masa corporal (IMC) media, de 30.3 ± 5.3 kg/m²;

su peso medio, de 82.2 ± 2.9 kg; y el promedio de años de infertilidad, de 2.4 ± 0.8 años. Hubo porcentajes significativamente altos de pacientes que lograron inicialmente ovular (17/24 [71%] *versus* 2/24 [8%]), que produjeron un número significativamente alto de ciclos de tratamiento ovulatorios totales (40/62 [64.5%] *versus* 3/27 [11%]). Aquellas pacientes que lograban ovular pero que no se embarazaban continuaron recibiendo anticonceptivos orales en los ciclos siguientes, con tasas de embarazo acumulativas en el grupo de tratamiento con anticonceptivos orales en comparación con el grupo control. El grupo de tratamiento con anticonceptivos orales presentó un endometrio mejor desarrollado (9.4 mm *versus* 7.1 mm; NS). De los 14 embarazos que ocurrieron durante el estudio, 13 se encontraban en el grupo de anticonceptivos orales/citrato de clomifeno, y sólo uno en el grupo control. La mayoría de los embarazos ocurrieron en los primeros tres ciclos ovulatorios, con sólo un embarazo en cada uno de los ciclos cuarto y sexto. Ocurrieron 2 abortos espontáneos (uno era el único embarazo del grupo control) y 3 gestaciones gemelares, pero ninguna con más de dos fetos. No se observaron cambios significativos en el grupo control durante el intervalo sin tratamiento, respecto de los perfiles endocrinos. Se registraron varios cambios significativos en cuanto a la respuesta al tratamiento con anticonceptivos orales en el mismo grupo. Así, se observaron importantes disminuciones de los niveles séricos de 17 beta estradiol, LH, androstenodiona y testosterona. Estos cambios pueden haber sido responsables de la mejoría en las respuestas ovulatorias observadas en ese grupo.

Para obtener una idea más clara acerca de cómo los cambios endocrinos podrían haber afectado la ovulación, se estudiaron los perfiles endocrinos al día 3 en un subgrupo de pacientes dentro de cada uno de los dos grupos del estudio, que mostraron respuestas opuestas a las observadas en el resto del grupo. Estos subgrupos eran aquellas mujeres que no habían logrado ovular con el tratamiento con anticonceptivos orales, y las pacientes que sí lo habían conseguido en el grupo control. Las dos pacientes que lograron ovulación en el grupo control presentaban andrógenos ováricos por debajo del promedio de su grupo, y mostraron disminuciones significativas espontáneas durante el intervalo sin tratamiento. En las 7 pacientes que no lograron ovular en el grupo de tratamiento con anticonceptivos orales se observaron significativos descensos de los niveles de 17 beta estradiol y LH, pero las concentraciones de testosterona y androstenodiona no cambiaron significativamente. De este modo, los cambios androgénicos parecieron ser los más importantes, así como los cambios en el perfil endocrino efectuado para determinar la presencia de ovulación.

El estudio demostró que la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico mediante el uso de anticonceptivos orales, seguido de citrato de clomifeno, produce excelentes tasas de ovulación y embarazo, en comparación con el tratamiento único reiterado con citrato de clomifeno, en pacientes que previamente no habían logrado ovular con dosis máximas de esta última droga. Las pacientes que habían ovulado, pero que no lograron embarazarse, continuaron ovulando en el ciclo siguiente con el tratamiento reiterado con citrato de clomifeno. El costo total promedio del tratamiento fue de entre 200 y 300 dólares por ciclo; estas cifras son inferiores al costo promedio de un tratamiento típico con gonadotropinas,

que oscila entre 2 000 y 2 500 dólares, y carece de los riesgos inherentes a éstas.

El tratamiento con anticonceptivos orales no reduce la actividad ovárica a cero, tal como se observó a través de los cambios en los niveles séricos de 17 beta estradiol endógeno y gonadotropinas, por la evidencia ecográfica de crecimiento folicular y por los cambios endometriales durante dicho tratamiento. Los cambios endocrinos ocurridos en el ambiente ovárico durante la fase folicular temprana pueden ser responsables de la mejoría observada en la respuesta ovárica al tratamiento con citrato de clomifeno.

10 - Metformina vs. Etinil Estradiol-Acetato de Ciproterona en el Tratamiento de Mujeres no Obesas con Síndrome de Ovario Poliquístico: Estudio Aleatorizado

Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R y colaboradores.

Departments of Obstetrics and Gynecology and Clinical Chemistry, University Hospital of Oulu, Finlandia.

[Metformin Versus Ethinyl Estradiol-Cyproterone Acetate in the Treatment of Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Study]

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
88(1):148-156, 2003

El tratamiento hormonal mejora los síntomas asociados con hiperandrogenismo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, deben considerarse posibles efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), especialmente en mujeres obesas, se caracteriza por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, hiperandrogenismo y anovulación. La pérdida de peso se acompaña de mejoría de la hiperinsulinemia. El mismo objetivo se logra con ciertos fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, como metformina. Esta droga disminuye los niveles de andrógenos en mujeres con SOP obesas y no obesas, y mejora el patrón menstrual y la función ovulatoria en mujeres obesas con SOP. Estudios anteriores habían sugerido que la metformina podría mejorar la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo al reducir la obesidad central y la liberación de ácidos grasos libres en tejido adiposo.

En cambio, los resultados en relación con la resistencia a la insulina (RI) en mujeres con SOP sin obesidad han sido controvertidos. No obstante, es posible que en estas enfermas exista RI intrínseca. El 20% al 50% de las

mujeres con SOP tiene peso normal o son delgadas. Recientemente se observó que las drogas que aumentan la sensibilidad a la insulina mejoran el patrón de ovulación y disminuyen el nivel de testosterona en suero aun en presencia de índices de sensibilidad a la insulina normales.

Los anticonceptivos orales (AO) se utilizan a menudo en el tratamiento de trastornos menstruales y en mujeres con SOP e hiperandrogenismo. Inducen aumento de la globulina de unión a hormonas sexuales y, por lo tanto, disminuyen la concentración de andrógenos biodisponibles. Sin embargo, los AO alteran la tolerancia a la glucosa en mujeres sanas con peso normal así como en enfermas con SOP obesas. En este trabajo, los autores investigan el posible mecanismo de acción de la metformina en mujeres no obesas con SOP y comparan la eficacia de esta droga con AO: etinil estradiol (EE) más acetato de ciproterona (AC). El punto primario de análisis es el efecto de ambas modalidades de terapia sobre la sensibilidad y secreción de insulina, metabolismo de glucosa y de grasas y sobre parámetros endocrinológicos y bioquímicos.

Se incluyeron 20 mujeres con SOP no obesas (índice de masa corporal [IMC] inferior a 25 kg/m²). Se emplearon los criterios de Homburg de SOP: ovarios poliquísticos en la ecografía y al menos uno de los siguientes síntomas: oligomenorrea o amenorrea, manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné) o elevación del nivel de testosterona en suero. Se excluyeron pacientes con diabetes, fumadoras y aquellas que recibían drogas con capacidad de interferir en el metabolismo de los lípidos.

Las participantes fueron asignadas a metformina en dosis de 1 275 a 1 500 mg por día, dosis que se duplicó luego de los 3 meses de tratamiento, o a EE-AC con 35 µg de EE y 2 mg de AC durante 21 días por mes. Se valoró la presión arterial, circunferencia de cintura y cadera (CCC), volumen ovárico y número de folículos por ecografía. Se realizó prueba de tolerancia oral a una sobrecarga de 75 g de glucosa. Se valoró en sangre el nivel de insulina y péptido C, y se calculó el índice insulínogénico (fase precoz de la secreción de insulina). Los autores señalan que previamente se constató que dicho índice se correlaciona fuertemente con la primera fase de secreción de insulina en respuesta a la sobrecarga de glucosa. Por su parte, la secreción precoz de péptido C refleja la capacidad secretoria de las células β con mayor precisión que la insulina porque la extracción hepática del péptido -a diferencia de lo que ocurre con la insulina- es insignificante. Se calculó el área bajo la curva del incremento de insulina (ABC_{ins}) y glucosa (ABC_{gluc}). La sensibilidad a la insulina se conoció mediante el clámpeo euglicémico hiperinsulinémico.

En el grupo asignado a metformina, el IMC descendió significativamente a los 3 meses (p = 0.04) y levemente a los 6 meses (p = 0.08). La CCC disminuyó en forma considerable. En las enfermas tratadas con EE-AC, el IMC se elevó sustancialmente y levemente a los 3 y 6 meses respectivamente, pero la CCC no se modificó.

La escala de hirsutismo no cambió en el contexto del tratamiento con metformina pero se redujo escasamente a los 6 meses en mujeres asignadas a EE-AC. El patrón menstrual mejoró en 4 de 8 pacientes a los 6 meses de tratamiento con metformina. Esta droga no indujo cambios importantes en el volumen ovárico promedio que disminuyó significativamente en el grupo de EE-AC a los 6 meses. En ese momento, el número de folículos

descendió ostensiblemente en el grupo de tratamiento hormonal pero sólo levemente en las pacientes tratadas con metformina.

Una de las enfermas que recibió metformina presentó glucemia anormal en ayunas y otra tenía intolerancia a la glucosa al inicio del estudio, pero la tolerancia se normalizó a los 6 meses. El nivel de glucemia en ayunas y la glucosa durante la prueba de tolerancia oral disminuyeron a los 3 meses de tratamiento con metformina; las diferencias desaparecieron 3 meses más tarde. Por lo tanto, el ABC_{gluc} tendió a disminuir levemente en el grupo tratado con metformina hacia los 3 meses de terapia. Este parámetro no se vio modificado por el tratamiento con EE-AC.

En mujeres que recibieron metformina, la concentración de insulina en ayunas disminuyó sustancialmente a los 3 y 6 meses. El ABC_{ins} se redujo en este grupo pero no se modificó en el grupo que recibió EE-AC.

El índice insulínogénico se redujo ostensiblemente al sexto mes de tratamiento con metformina. Sin embargo, la concentración del péptido C en ayunas y a los 30 minutos en la prueba de sobrecarga se elevó en forma considerable. Por lo tanto, la fase precoz de secreción de péptido C tendió a elevarse hacia el sexto mes de tratamiento con metformina. La extracción hepática de insulina en ayunas se incrementó sustancialmente en el grupo asignado a metformina pero no se modificó en las pacientes que recibieron EE-AC.

El gasto energético en ayunas disminuyó durante el tratamiento con metformina. Durante el clampeo se elevó significativamente en el grupo EE-AC. La concentración sérica de ácidos grasos libres estimulada por insulina descendió de manera importante y en forma leve a los 3 y 6 meses de tratamiento con metformina, respectivamente. A los 6 meses de terapia con EE-AC este parámetro se incrementó. La concentración sérica de testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona (DHEA), así como el índice de andrógenos libres, disminuyeron considerablemente en ambos grupos. En mujeres con terapia hormonal, el nivel de leptina en suero y la concentración de cortisol en ayunas aumentó considerablemente. La relación entre el nivel sérico de lipoproteínas de baja densidad y de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (sLDL/cHDL) descendió mientras que la concentración de triglicéridos aumentó durante el tratamiento con EE-AC.

El tratamiento con metformina indujo reducción de la hiperinsulinemia en mujeres con SOP sin obesidad. El hiperandrogenismo se redujo en forma paralela y se registró una mejoría en el patrón menstrual. La terapia hormonal también mejoró los parámetros indicadores de hiperandrogenismo sin agravamiento de la sensibilidad a la insulina o de la tolerancia a la glucosa.

Los hallazgos más importantes del estudio (mejoría de la hiperinsulinemia y del hiperandrogenismo) en relación con el uso de metformina reproducen observaciones obtenidas por otros grupos de investigación. Por su parte, el tratamiento con EE-AC fue eficaz en la reducción de los síntomas atribuibles al hiperandrogenismo asociados con SOP, pero sus potenciales efectos negativos sobre la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa deben ser tenidos en cuenta. En cambio, la metformina induce modificaciones favorables en el metabolismo de la glucosa y parece representar una excelente forma de tratamiento en mujeres no obesas con SOP y anovulación. La investigación futura deberá esclarecer el verdadero papel de la droga en la evolución reproductiva de estas enfermas.

11 - Comparación Aleatorizada entre la Biopsia del Ganglio Centinela y la Disección Axilar de Rutina en el Cáncer de Mama

Veronesi U, Paganelli G, Viales G y colaboradores

Servicios de Mastología, Medicina Nuclear, Patología, Epidemiología, Anestesiología, Instituto Europeo de Oncología; Universidad de Milán, Milán, Italia

[A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer]

New England Journal of Medicine 349(6):546-553, Ago 2003

La biopsia del ganglio centinela es un método seguro y preciso para evaluar los ganglios linfáticos axilares en mujeres con cáncer de mama primario de diámetro inferior a 2 centímetros.

Los métodos actuales de pesquisa permiten el diagnóstico del cáncer de mama en estadios tempranos, cuando los ganglios linfáticos axilares no presentan metástasis. En consecuencia, la disección axilar de rutina podría constituir un tratamiento excesivo. Por otra parte, la biopsia del ganglio centinela fue diseñada para ofrecer información que evite la disección axilar cuando el ganglio es negativo. Numerosos estudios demostraron que los hallazgos en el ganglio centinela pronostican con exactitud el estado de los otros ganglios axilares. En la presente experiencia los autores compararon 2 estrategias terapéuticas: una comprendió la biopsia del ganglio centinela seguida de la disección axilar, y en la otra sólo se procedió a la disección axilar ante el hallazgo de ganglio centinela positivo.

Las mujeres con cáncer de mama primario, con tumor de 2 cm o menos de diámetro, fueron distribuidas de manera aleatorizada para ser sometidas, después de la cirugía conservadora, a biopsia del ganglio centinela (BGC) y disección axilar (DA) (grupo A) o a BGC seguida de DA sólo cuando el ganglio centinela resultara positivo (grupo B). El poder pronóstico del ganglio centinela fue el criterio de valoración primario, medido en términos de porcentaje de casos con compromiso axilar detectados mediante la BGC en relación con el porcentaje encontrado con la DA. Los criterios de valoración secundarios comprendieron los indicadores de calidad de vida, cantidad de metástasis en los ganglios axilares detectadas en el seguimiento del grupo B con ganglio centinela negativo y supervivencia general y libre de enfermedad. Durante la cirugía, la BGC se efectuó entre las 4 y 20 horas posteriores a la inyección de un trazador radiactivo. Todas las pacientes fueron sometidas a cuadrantectomía o resección amplia, inmediatamente después de la BGC. En el quirófano las mujeres fueron distribuidas en los grupos de estudio después de detectar al ganglio centinela y de determinar el tamaño

macroscópico del tumor. En las integrantes del grupo A la DA se realizó inmediatamente después de la BGC, mientras que en los otros casos, el próximo evento dependió del resultado de la evaluación patológica del ganglio centinela. Ante la confirmación de ganglio negativo se concluyó la intervención, mientras que con ganglio positivo se prosiguió inmediatamente con la DA completa. Las pacientes del grupo A permanecieron internadas en promedio durante 4.3 días, cifra que descendió a 2.1 día en el otro grupo. Todas las mujeres recibieron radioterapia en la mama ipsilateral durante 8 semanas. Las pacientes con características pronósticas desfavorables recibieron terapia adyuvante sistémica. La evaluación de los efectos adversos incluyó a 100 pacientes del grupo A y a 100 del grupo B con ganglio centinela negativo. Las mujeres fueron entrevistadas a los 6 y 24 meses de la cirugía y completaron un cuestionario que permitió la valoración de la intensidad del dolor, presencia o ausencia de parestesias, amplitud de la movilidad del brazo y apariencia de la cicatriz axilar. En la misma evaluación se midió también la circunferencia de ambos brazos para su comparación. Los autores calcularon el porcentaje de pacientes del grupo B con ganglio centinela negativo que presentaron metástasis axilares en los 5 años posteriores a la cirugía. Por otra parte, la precisión global del estado del ganglio centinela en el grupo A se definió como la tasa de clasificación correcta de las pacientes como portadoras o no de metástasis.

En total se extrajeron y evaluaron 429 ganglios centinelas de 257 pacientes del grupo A y 424 de 259 mujeres del grupo B. El 32.3% de las integrantes del grupo A evidenció ganglio centinela positivo, valor que ascendió al 35.5% en las otras participantes. En el grupo A, al 4.6% de las pacientes con ganglio centinela negativo se les detectó metástasis en la DA. Por lo tanto, la precisión del global del ganglio centinela en el grupo A fue del 96.9%, la sensibilidad del 91.2% y la especificidad del 100%. En 60 de los 175 pacientes con ganglio centinela positivo sólo se detectaron micrometástasis. Por otra parte, las pacientes sometidas sólo a BGC experimentaron con menor frecuencia dolor, entumecimiento y tumefacción, mientras que presentaron mayor movilidad en comparación con quienes fueron sometidas a DA. El control de las participantes se extendió en promedio por 46 meses, con un total de 34 eventos. De los 25 eventos asociados con la neoplasia, 15 se produjeron en el grupo A. Seis pacientes del grupo A y 3 del grupo B desarrollaron otras neoplasias primarias. Hasta el momento, la tasa de eventos asociados con el cáncer de mama es de 16.4 por 1 000 por año en el grupo A y de 10.1 por 1 000 por año en el grupo B. Por último, 6 pacientes del grupo A (2 por cáncer de mama metastásico) y 2 de I B (una por cáncer de mama metastásico) fallecieron, sin diferencias significativas en las tasas de sobrevivencia.

La biopsia del ganglio centinela seguida de disección axilar sólo en caso de ganglio positivo está asociada con menor morbilidad en los pacientes que no requieren disección axilar. A pesar del tamaño reducido de la muestra, los autores consideran que la evidencia justifica el empleo de la biopsia del ganglio centinela como parte de la valoración del estadio del cáncer de mama. El empleo de este método puede obviar la disección axilar total en pacientes con ganglio centinela negativo, fenómeno que reduce la morbilidad posoperatoria y los gastos hospitalarios.

12 - Aumento Agudo de la Resistencia Circulatoria en la Arteria Umbilical de Fetos Comprometidos, Provocada por las Contracciones Uterinas

Li H, Gudmundsson S y Olofsson P

Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Malmö, Universidad Lund, Suecia

[Acute increase of umbilical artery vascular flow resistance in compromised fetuses provoked by uterine contractions]

Early Human Development 74():47-56, 2003

El valor predictivo de la velocimetría Doppler asociada con la prueba de tolerancia a la ocitocina respecto de los resultados neonatales a corto plazo es limitado.

El patrón de frecuencia cardíaca fetal (FCF) durante el trabajo de parto es interpretado en relación con la ocurrencia de contracciones uterinas. Típicamente, las desaceleraciones tardías son provocadas por la interrupción transitoria del pasaje de oxígeno hacia el feto, provocada por las contracciones uterinas, y son consideradas como un signo de hipoxia fetal; ello obedece a la disminución de la circulación placentaria. Durante las contracciones uterinas que presentan desaceleraciones tardías de la FCF, el aumento de la resistencia vascular de la arteria umbilical (AU) es significativamente mayor que en los casos de FCF normales. Los fetos con marcado aumento de la resistencia vascular en la AU durante las contracciones presentan aumento del riesgo de sufrimiento durante el trabajo de parto. En los fetos no comprometidos, tanto la circulación umbilical arterial como la venosa permanecen indemnes durante las contracciones uterinas. Pese a que la prueba de tolerancia a la ocitocina (PTC) constituye un método laborioso, que ha sido desplazado por procedimientos más simples de control fetal prenatal, los autores han continuado utilizándolo en casos seleccionados de embarazos complicados, por ejemplo, en casos de retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) con ondas de flujometría Doppler anormales en la AU. En tales casos, existe incertidumbre acerca de cuándo interrumpir el embarazo y por cuál vía. Los autores hallaron que la PTC presentaba dos veces mayor positividad en los casos de RCIU con ondas de flujometría Doppler anormales en la AU que en los casos con ondas normales; sin embargo, en los casos con PTC negativas que iniciaban una prueba de parto, la tasa de partos vaginales era la misma, independientemente de la existencia de ondas de flujometría Doppler en AU normales o anormales. Se produce significativamente mayor resistencia vascular, tanto en la circulación útero-



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con atencionallector@siicsalud.com

placentaria como feto-placentaria, en respuesta a las contracciones uterinas, en los casos con PTC positivas respecto de los casos con pruebas negativas. Estas observaciones sugieren una asociación entre los cambios circulatorios transitorios útero-placentarios y feto-placentarios, y las desaceleraciones tardías de la FCF. El propósito del presente estudio fue explorar los cambios ocurridos en la circulación arterial umbilical en respuesta a las contracciones uterinas provocadas por la PTC, y evaluar el potencial valor clínico de la flujometría Doppler durante dicha prueba en una serie de embarazos de alto riesgo.

Se evaluaron 111 mujeres que presentaban complicaciones gestacionales, las cuales fueron sometidas a PTC con registro simultáneo de la FCF y del índice de pulsatilidad (IP) en la AU. Los casos con PTC positivas (es decir, con desaceleraciones tardías de la FCF) fueron comparados con los casos negativos (patrones de FCF normales). Sólo se permitió la prueba de parto vaginal a aquellos casos que presentaban PTC negativas.

La PTC fue positiva en 21 casos y negativa en 90. La edad gestacional era igual en ambos grupos (269.9 ± 7.5 días *versus* 272.2 ± 10.5 días; $p = 0.5$). El IP basal de la AU no era significativamente diferente entre los casos con PTC positiva y negativa (1.05 ± 0.28 *versus* 1.02 ± 0.26 ; $p = 0.8$). En el grupo con PTC negativas, en el cual las mujeres eran sometidas a prueba de parto, 9 mujeres terminaron su embarazo por medio de operación cesárea, y una con ventosa extractora, debido a los patrones ominosos hallados en la FCF durante el trabajo de parto; ninguno de los 10 neonatos presentó signos de asfixia neonatal. Globalmente, ocurrieron 8 casos de asfixia neonatal (prevalencia $8/111 = 7.2\%$), de los cuales 2 tenían PTC positivas (una malformación letal) y un parto subsiguiente por cesárea (prevalencia $2/21 = 9.5\%$), y 6 presentaban PTC negativas con parto vaginal normal (prevalencia $6/90 = 6.7\%$) ($p = 0.3$). El pH en sangre venosa de cordón umbilical era similar en ambos grupos de PTC (19 casos de PTC positiva, $pH = 7.32 \pm 0.04$ *versus* 78 casos de PTC negativas, $pH = 7.31 \pm 0.08$; $p = 1.0$).

El análisis de regresión lineal simple mostró correlaciones significativas negativas entre la FCF y el IP de la AU durante las mediciones basales, así como durante las contracciones uterinas y la relajación del miometrio. Los valores del IP fueron ajustados de acuerdo con una FCF de 135 latidos por minuto. La comparación de los valores del IP con y sin ajuste por diferencias de FCF no mostró diferencias en el grupo con PTC negativa ($p > 0.2$), en el grupo de PTC positivas ($p > 0.5$), o tomando ambos casos conjuntamente ($p > 0.2$).

El IP de la AU fue significativamente mayor en los casos de PTC positivas, en comparación con los casos negativos, durante las contracciones uterinas y la relajación miométrial, pero no durante las mediciones basales. Las significaciones de las diferencias fueron las mismas, tanto con el ajuste por diferencias de FCF como sin él.

En los casos de PTC positivas, el IP de la AU fue significativamente mayor durante las contracciones inducidas por la prueba y en las relajaciones, en comparación con las mediciones basales, y el IP durante las contracciones fue también mayor que durante las relajaciones. En los casos de PTC negativas no se hallaron tales diferencias. La significación de las diferencias fue la misma independientemente del ajuste

según FCF. No se observaron casos de flujo de fin de diástole reverso o ausente durante las PTC.

Respecto de los 10 casos de cesáreas por presunción de sufrimiento fetal durante el trabajo de parto en el grupo de PTC negativas, no existieron diferencias en cuanto al IP de la AU durante las contracciones producidas por la prueba y las relajaciones miométriales, en comparación con las mediciones basales ($p > 0.5$). Aún más, no existieron diferencias en comparación con los casos donde no ocurrieron cesáreas por sospecha de sufrimiento fetal, respecto de los valores basales del IP o los valores obtenidos durante la PTC ($p > 0.4$).

No existieron diferencias en cuanto al IP de la AU durante la PTC en los 8 casos registrados de asfixia neonatal, en comparación con las mediciones basales ($p > 0.3$), así como tampoco se observaron diferencias respecto de los casos sin asfixia neonatal ($p > 0.7$). La asfixia neonatal no fue más prevalente en los casos con IP de la AU elevados ($5/49$, 10.2%) que en los casos con IP de la AU normal ($3/62$, 4.8%) ($p = 0.3$), ni tampoco fue más prevalente en los casos con altos índices de pulsatilidad de la AU durante las relajaciones ($5/52$, 9.6%) que en los casos de IP de la AU normales durante las relajaciones ($3/59$, 5.1%) ($p = 0.5$).

Hubo un número de casos de bajo peso neonatal en el grupo de PTC positivas ($p = 0.03$) significativamente mayor. Quince neonatos del grupo de PTC positivas (71%) y 43 (48%) en el grupo de PTC negativas, eran pequeños para la edad gestacional ($p = 0.09$). Seis de 13 neonatos con muy bajo peso neonatal (3 desvíos estándar por debajo de la media) pertenecían al grupo de PTC positivas ($p = 0.02$). Un solo neonato con bajo peso para la edad gestacional pertenecía al grupo de PTC negativas.

Calculados en forma separada para los casos de PTC positivas y negativas, y para todos los casos en conjunto, no existieron diferencias en cuanto a IP de la AU elevados relativos a la ocurrencia de nacimientos de neonatos pequeños para la edad gestacional o con muy bajo peso neonatal.

Los IP de la AU observados en condiciones basales y durante la PTC no fueron diferentes entre los grupos de neonatos pequeños para edad gestacional y los de neonatos con peso adecuado para la edad gestacional. En las comparaciones longitudinales, el IP de la AU durante las contracciones producidas por la PTC aumentó significativamente en ambos grupos, en comparación con las mediciones basales ($p = 0.01$; 0.02) y las relajaciones miométriales ($p = 0.02$, < 0.0001). No se halló en grupo alguno mayor IP durante las relajaciones que durante las mediciones basales ($p = 0.4$; 0.5). En el grupo de muy bajo peso neonatal ($n = 13$), ninguna de las variables del IP fueron significativamente diferentes de los valores del grupo de peso neonatal adecuado para la edad gestacional ($p > 0.3$). En las comparaciones longitudinales, el IP de la AU en el grupo de neonatos extremadamente pequeños para la edad gestacional aumentó de modo no significativo durante las contracciones ($p = 0.08$).

El presente trabajo muestra que la velocimetría Doppler efectuada durante las pruebas de tolerancia a la ocitocina registra cambios circulatorios (alteraciones del IP de la AU) que no serían evidentes durante la prueba Doppler tradicional. Sin embargo, los datos hallados muestran que el valor predictivo de la velocimetría Doppler asociada con la PTC, respecto de los resultados neonatales a corto plazo, es limitado.

13 - Cáncer de Endometrio: Factores Hormonales, la «Ventana de Riesgo» Perimenopáusica y las Isoflavonas

Hale G, Hughes C y Cline J

Center for Women's Health, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, EE.UU.

[*Endometrial Cancer: Hormonal Factors, the Perimenopausal "Window of Risk", and Isoflavones*]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 87(1):3-15, 2003

El exceso de estrógenos, la deficiencia progestacional, la dieta, la diabetes, la obesidad y la perimenopausia contribuyen al aumento del riesgo de cáncer endometrial a través de múltiples mecanismos.

Proliferación endometrial y la teoría del umbral. Key y Pike han sugerido la existencia de un fenómeno de umbral de concentración sérica de estrógenos, arribado al cual se dispararía la proliferación endometrial, y por encima del cual ya no existiría mayor actividad proliferativa; esos autores estimaron tal nivel umbral en 180 pmol/l. También plantearon que la proliferación de la capa funcional superior endometrial alcanzaría una meseta hacia los días 5-7 del ciclo, permaneciendo en ese nivel hasta el día 19; se ha observado que a partir de ese día, aproximadamente 2-3 días luego del aumento de la progesterona, la tasa mitótica decae de manera notable, de modo más pronunciado en el epitelio glandular que en el estroma, donde parece aumentar levemente a lo largo de la fase secretoria.

Proliferación endometrial y estrógenos exógenos. La asociación existente entre la terapia con estrógenos sin oposición en mujeres posmenopáusicas y el desarrollo de carcinoma de endometrio (CE) tipo 1 fue señalada en la década del 70, cuando se halló 20% a 35% de aumento en la incidencia de CE en mujeres occidentales caucásicas que utilizaban terapia estrogénica. El riesgo, que parece dependiente de la dosis estrogénica, disminuye gradualmente a lo largo del tiempo tras interrumpir la terapia.

Proliferación endometrial y dosis de progestágenos. Para obtener adecuada oposición progestacional a los estrógenos en el marco de la terapia de reemplazo hormonal (TRH), la dosis de progestágenos utilizada es tan importante como el tiempo durante el cual se los administra. La fase proliferativa se acorta con la edad, desde 14 días en las mujeres de 20 a 25 años, hasta alrededor de 10 días en las de 45 a 50. La fase lútea, sin embargo, es más estable, y su duración (13 a 15 días) es independiente de la edad. Utilizando el modelo de un ciclo normal de 28 días, la administración de un progestágeno entre los días 12 a 25 parecería ser la más fisiológica. Existe un retraso de 3 días entre la aparición de la progesterona en la circulación y el desarrollo total de su efecto antiproliferativo sobre el endometrio. La administración de un progestágeno a partir del día 12 produciría un efecto antiproliferativo completo entre los

días 15 y 17. Las tasas mitóticas de las glándulas endometriales se reducen significativamente luego de 9 o más días de terapia con progesterona; la máxima disminución tiene lugar a los 11 días de tratamiento con progestágenos.

Obesidad y riesgo de cáncer endometrial. La obesidad se asocia con aumento de riesgo de cáncer endometrial. Diecisiete de 18 estudios epidemiológicos revelaron que la incidencia de obesidad era sustancialmente mayor en los casos de CE respecto de los controles; además, 8/11 estudios de casos y controles mostraron significativa asociación entre cáncer endometrial y obesidad grave (percentilo 90 del peso). La mayoría de las teorías explican este fenómeno basándose en el aumento de los niveles circulantes de estrógenos mediado por la conversión de androstenediona a estrona en el tejido adiposo, y por la disminución de los niveles circulantes de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Los estudios efectuados en mujeres posmenopáusicas obesas han informado niveles séricos de estrona y estradiol elevados, disminuidos o iguales a los de las mujeres con peso normal. El estudio que halló disminución de los niveles séricos de estrona y estradiol incluyó mujeres premenopáusicas obesas de entre 40 y 45 años, con niveles de FSH superiores a 15. La significación estadística de tan pequeños aumentos del estradiol y la estrona hallados en estos estudios no permite afirmar que la obesidad femenina sea causa del CE.

En mujeres premenopáusicas, la obesidad es también un factor de riesgo mayor para CE. Sin embargo, la mayoría de los estudios al respecto han incluido mujeres con ovarios poliquísticos, una condición asociada a la disminución de SHBG, a través del aumento de andrógenos circulantes y la obesidad. El incremento resultante del riesgo de hiperplasia endometrial proveniente de la elevación de los estrógenos libres circulantes puede explicarse por las características de los ciclos anovulatorios crónicos de las mujeres con ovarios poliquísticos. A diferencia de lo que ocurre con la obesidad en la menopausia, la mayoría de los estudios sugieren que la obesidad en la premenopausia se asocia con disminución de los niveles séricos de estrona o estradiol. Otros estudios han señalado que estas mujeres presentan menores niveles de estradiol en la fase folicular que las mujeres con peso normal. Los menores niveles de SHBG asociados a la obesidad en la premenopausia pueden explicar el aumento de los niveles de estrógenos libres, lo cual aumenta la acción estrogénica sobre el endometrio. Además, las mujeres obesas muestran cierta desviación en el metabolismo de estradiol a partir de la vía del catecol (que produce dos metabolitos relativamente inactivos: 2-hidroxiestrona y 2-metoxiestrona) hacia un metabolismo de anillo-D (cuyos metabolitos son el estriol y el epiestriol).

La obesidad se asocia con períodos menstruales irregulares, amenorrea y deficiencia progestacional en la fase lútea a través de la inhibición de la ovulación; a su vez, los niveles insuficientes de progesterona en la fase lútea pueden aumentar el riesgo de CE en mujeres premenopáusicas. Los estudios epidemiológicos han confirmado que existe aumento del riesgo de CE en mujeres con ciclos menstruales prolongados u oligomenorrea. El aumento del peso corporal se asocia con menores niveles progesterona, aún en mujeres obesas que ovulan. El aumento de los niveles de leptina en las mujeres obesas podría originar niveles insuficientes de progesterona en la fase lútea al inhibir la ovulación y la

esteroideogénesis. La leptina parece inhibir, en las células de la granulosa humana, la producción de progesterona inducida por la insulina y las gonadotrofinas.

Diabetes mellitus y riesgo de CE. Varios estudios de casos y controles han mostrado duplicación del riesgo de CE en mujeres diabéticas. Tres estudios hallaron mayores niveles circulantes de insulina en mujeres no diabéticas con CE que en mujeres no diabéticas sin CE. Otro estudio halló que la concentración de péptido-C correlacionaba positivamente con el índice de masa corporal (BMI) y los niveles de estradiol, pero negativamente con los de SHBG. En el análisis ajustado por edad, el tercilo más alto de péptido-C se asoció con *odds ratio* (OR) de 2.2 para CE. Esta asociación desapareció luego de efectuar ajustes según el índice de masa corporal (IMC). En contraste, el ajuste según niveles de péptido-C ejerció pocos efectos sobre la asociación entre IMC y CE. Estos hallazgos apoyan la teoría de que la insulina juega un papel sobre el CE al aumentar la proliferación endometrial. La insulina actuaría asimismo como un mitógeno endometrial al aumentar los efectos de los factores de crecimiento insulínicos (IGF) sobre dicho epitelio. Las proteínas transportadoras de IGF podrían estar alteradas en la diabetes mellitus, lo cual aumentaría la disponibilidad de IGF estimulando la proliferación endometrial. Los IGF, especialmente el IGF-I, participan en la mediación de la proliferación endometrial inducida por estrógenos a través de mecanismos autocrinos y paracrinos. La insulina disminuye la unión de la progesterona con su receptor, y atenúa las acciones antiproliferativas de los antiestrógenos.

Ejercicio y riesgo de cáncer endometrial. Diez de 11 estudios de casos y controles han sugerido que el ejercicio moderado se asocia con reducción del riesgo de CE. No se ha confirmado que las mujeres que practican ejercicios tengan diferentes niveles de estrógenos circulantes, pero hay evidencias de que en estos casos se origina una desviación del metabolismo del anillo-D hacia el metabolismo del catecol.

El ejercicio puede, en ciertos casos, afectar adversamente la producción de progesterona en la fase lútea mediante la interrupción de la función ovulatoria. Se ha observado acortamiento de la fase lútea tras ejercicio intenso -en mujeres sin entrenamiento previo- que se acompaña de pronunciada pérdida de peso y anovulación. El ejercicio menos intenso, que no se acompaña de pérdida de peso, no se asocia con cambios en el ciclo menstrual. El ejercicio moderado podría disminuir el riesgo de CE a través de la asociación con otros factores tales como una dieta saludable.

Dieta, isoflavonas y riesgo de CE. Siete estudios de casos y controles y 1 de diseño prospectivo hallaron que el consumo de granos enteros, frutas y vegetales frescos se asocia con disminución del riesgo de CE. En algunos estudios (pero no en otros) se encontró baja excreción urinaria de estril y menores niveles séricos de estrona y estradiol en mujeres que consumen dietas vegetarianas. La asociación entre un elevado contenido de fibra dietaria y disminución de los niveles séricos de estradiol ha sido confirmada por algunos estudios, pero no por todos. Sin embargo, se cree que el metabolismo del estradiol podría modificarse según el tenor graso de la dieta. Cuando se reduce en 25% las calorías dietarias, aumenta la conversión hacia metabolitos del catecol menos activos, mediada por la oxidación de la 2-hidroxilasa.

Se ha señalado que el alto consumo de productos de soja se asocia con disminución del riesgo de CE (OR = 0.45). Los derivados de la soja son una rica fuente de isoflavonas, compuestos no esteroideos similares a los estrógenos. Algunos estudios hallaron significativa disminución de los niveles séricos de estrona y aumento de la concentración de SHBG en mujeres posmenopáusicas con dietas ricas en isoflavonas (2.0 mg/kg/día), y disminución no significativa de los niveles séricos de estradiol. Las isoflavonas interactúan con los receptores estrogénicos de los mamíferos, como agonistas o antagonistas estrogénicos según el tejido involucrado y los niveles circulantes. Pese a que estos compuestos tienen menor afinidad por los receptores estrogénicos que los estrógenos esteroideos, circulan por el plasma en concentraciones mucho más elevadas que los últimos. Las isoflavonas ejercen múltiples efectos fisiológicos que no son mediados por los receptores estrogénicos, y que podrían contribuir a su acción antiestrogénica; ellos incluyen la inhibición de enzimas como la aromataza, la tirosin-proteínquinasa y la alfa-reductasa, y el aumento de la síntesis de SHBG. El alto consumo de isoflavonas dietarias en la posmenopausia no aumenta el espesor endometrial, medido por ecografía transvaginal.

La «ventana de riesgo» perimenopáusica. Dado que las dosis elevadas o suprafiológicas de estrógenos pueden aumentar los requerimientos de progesterona para lograr protección endometrial, la transición perimenopáusica podría representar una «ventana de riesgo» para el CE en razón de la inadecuada oposición estrogénica existente en esa etapa de la vida. Los niveles erráticos y elevados de estradiol observados en mujeres perimenopáusicas podrían obedecer al aumento de los niveles de FSH y al mayor reclutamiento folicular característico de los últimos años reproductivos. La mayor irregularidad de los ciclos, el aumento de la incidencia de ciclos anovulatorios y los períodos intermenstruales más prolongados se correlacionan con niveles más bajos e irregulares de progesterona, lo cual eleva teóricamente el riesgo de inadecuada oposición estrogénica. El endometrio perimenopáusico ha sido expuesto en cada mujer al menos a 350 ciclos proliferativos, por lo que podría presentar cambios desconocidos producidos por el envejecimiento celular, tal como sucede con la expresión del gen supresor de tumores PTEN.

Conclusiones. Existen algunos factores de riesgo para el CE que dependen del estilo de vida, los cuales pueden ser modificados por las mujeres. Estas modificaciones protectoras incluyen el mantenimiento del IMC por debajo de 28, el consumo de dietas ricas en vegetales y frutas, y la práctica de ejercicios moderados. Si existen antecedentes familiares o factores predisponentes para la diabetes mellitus, es prudente efectuar una prueba de tolerancia a la glucosa y cumplir un adecuado tratamiento médico-dietético. La participación de las isoflavonas en la disminución del riesgo de CE ha sido señalada por varios estudios, pero aún no se ha establecido fehacientemente. Finalmente, pese a que no se le ha prestado adecuada atención como «ventana de riesgo» para el CE, la perimenopausia constituye sin duda un período en el cual el tratamiento progestacional cíclico o continuo mejorará la oposición a los estrógenos, naturalmente deficiente en esta etapa de la vida. Esto último es especialmente importante para las mujeres que ya poseen uno o más factores de riesgo para el CE.