

## Novedades distinguidas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC. Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de media página.

### 8 - Actualizan Relación entre Fertilidad y Edad de la Mujer

Rowe T

**Journal of Reproductive Medicine** 51(3):157-163, Mar 2006

Varios factores, como las presiones sociales que fuerzan el ingreso de las mujeres en el mercado laboral, el aumento de la expectativa de vida y los métodos de anticoncepción cada vez más confiables, han determinado que muchas mujeres demoren sus planes de concebir y criar una familia hasta la cuarta (y a veces quinta) década de la vida. En esta tendencia a demorar el embarazo está implícito el concepto de que éste resulta posible mientras la menstruación exista. Así, el concepto de «envejecimiento reproductivo» y menor fecundidad a medida que la mujer envejece ha perdido fuerza a partir del impulso social hacia la igualdad entre los sexos. Además, se ha observado que las mujeres tienen menos hijos. Así, en Canadá, por ejemplo, la tasa de nacimientos en 1959 fue de 116 niños por cada 1 000 mujeres y en 1997 esta tasa había declinado a 44 niños por cada 1 000 mujeres. Las tasas de nacimientos han disminuido notablemente en las mujeres menores de 30 años y en general han aumentado en aquellas que se encuentran en la cuarta década de vida. En asociación con la edad avanzada de la madre existe un riesgo aumentado de aneuploidía, aborto espontáneo y complicaciones obstétricas como diabetes e hipertensión. Este fenómeno también se asocia con un mayor riesgo de morbilidad neonatal debido, en gran parte, a la mayor incidencia de nacimientos de niños prematuros y de bajo peso.

En el proceso del ciclo reproductivo completo deben cumplirse numerosas funciones. El requerimiento básico es que los gametos entren en contacto para permitir la fertilización, seguido de otros como la unión del espermatozoide con la zona pelúcida del ovocito, la mezcla de los cromosomas y la división celular dentro del embrión. Desde hace varios años se ha reconocido que la fecundidad decrece con el aumento de la edad. Sin embargo, aún continúa siendo tema de debate cuáles de los requerimientos para alcanzar un embarazo viable resultan afectados en forma directa por la edad. La mayor parte de la responsabilidad por la declinación de la fecundidad en las mujeres de edad avanzada ha sido atribuida a cambios cuantitativos y cualitativos en la función del ovocito. El efecto de cambios regresivos adicionales en la función tubaria y uterina es especulativo.

A los 37 años la tasa de depleción de los folículos ováricos se acelera. Se ha sostenido que esta aceleración resulta de una elevada actividad de la hormona foliculoestimulante, lo cual, a su vez, resulta de una producción reducida de inhibina B a partir de las células granulosa. La reducción de la fecundidad asociada con el envejecimiento podría deberse en parte a la menor cantidad de ciclos ovulatorios por unidad de tiempo. Por otra parte, las mujeres en los últimos años reproductivos también presentan una mayor incidencia de deficiencia de la fase lútea. Se ha sostenido que la asociación entre la edad y la declinación de la fecundidad se debe principalmente a anomalías cromosómicas, morfológicas y funcionales de los ovocitos. Por otra parte, el funcionamiento sexual femenino declina con la transición menopáusica. Con respecto a los factores uterinos, la edad avanzada se asocia con un aumento de la prevalencia de anomalías en el útero, como pólipos. Al respecto, no existen pruebas acerca de una asociación de éstas con una fertilidad reducida ante la ausencia de alguna distorsión anatómica macroscópica.

Todas las mujeres que se presentan con infertilidad, de comprobarse la ausencia de un factor masculino, deben ser sometidas a las evaluaciones tubarias y ovulatorias estándar. La evaluación objetiva de la reserva ovárica y, de esta manera, de la fertilidad potencial, resulta útil en las mujeres de mayor edad. Este análisis

puede realizarse por medio del estudio bioquímico inicial, pruebas de estímulo de la función ovárica o imágenes diagnósticas.

La consideración de la declinación de la fertilidad a medida que la mujer envejece representa una parte importante e integral del cuidado de la salud femenina. Los médicos y demás profesionales de la salud deben asesorar a las mujeres acerca de su fertilidad potencial a medida que envejecen, tanto si quieren quedar embarazadas como si no lo buscan en forma activa.

 **Información adicional en**  
[www.siicsalud.com/dato/dat049/06609009.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06609009.htm)

### 9 - Efectos sobre el Embarazo de los Viajes Frecuentes en Avión

Chibber R, Hisham M, Qahtani N

**ANZJOG** 46(1):24-28, Feb 2006

Además de ser pocas las investigaciones al respecto, los resultados de trabajos que estudian los efectos de los viajes por avión sobre el embarazo resultan controvertidos. Pueden encontrarse en la literatura médica datos que indican que las mujeres embarazadas pueden volar en forma segura hasta las 36 semanas de gestación, mientras que en otros trabajos se informa que existiría un 30% de incremento en el riesgo de aborto espontáneo entre las azafatas que trabajaron al comienzo del embarazo. Los autores de este trabajo evaluaron si los viajes aéreos elevan los riesgos de resultados adversos en el embarazo en mujeres esencialmente sanas con gestaciones únicas de fetos sin anomalías.

Las pacientes estudiadas formaban parte de una población universitaria compuesta por sujetos expatriados de numerosos países, lo cual explica los frecuentes viajes en avión. Las mujeres evaluadas fueron atendidas en centros de cuidado prenatal de hospitales universitarios entre mayo de 2003 y mayo de 2004.

Se realizó un análisis retrospectivo de los viajes aéreos durante la gestación actual además de evaluarse los resultados del embarazo en 992 mujeres admitidas para el parto durante un período de 12 meses, las cuales presentaban una edad promedio de 23.8 años, con un rango entre los 16 y 49 años. El grupo de estudio incluyó a 546 mujeres (55%), de las cuales 57% eran primigestas y habían viajado en avión al menos una vez durante el embarazo, a una edad gestacional de  $11.2 \pm 2.2$  semanas para el primer vuelo y una duración promedio de los vuelos de  $7.8 \pm 1.2$  horas además de acumular un promedio de 7 vuelos. El grupo control de 447 embarazadas (45%), incluía un 54% de primigestas y ninguna había realizado viajes aéreos durante el embarazo. Las primigestas del grupo de estudio mostraron un riesgo aumentado de parto pretérmino, que fue estadísticamente significativo en las gestaciones de 34 a 37 semanas (*odds ratio* ajustado, 1.3; IC 95%: 1.2 a 1.8). Los embarazos de estas mujeres fueron notoriamente más cortos que los de las primigestas que no viajaron por avión ( $36.1 \pm 0.8$ , comparado con  $39.2 \pm 2.1$  semanas); en tanto que los niños de las madres que volaron tuvieron pesos al nacimiento menores ( $2\ 684 \pm 481$  g, en comparación con  $3\ 481 \pm 703$  g); asimismo, los recién nacidos del grupo de madres primerizas que viajaron por avión presentaron mayores probabilidades de ingresar a unidades de cuidado intensivo neonatal. En cuanto a los riesgos de hemorragia vaginal, preeclampsia, parto por cesárea y asfixia neonatal o muerte, los valores no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Los autores aclaran que este grupo de mujeres que viajan por avión es atípico, por la duración y frecuencia poco comunes de los

viajes aéreos, los cuales no son de rutina en otras partes del mundo; asimismo, informan que no se observaron eventos tromboembólicos como complicación en ninguno de los embarazos estudiados.

Como conclusión, los autores expresan que las primigestas que viajan en avión, parecerían estar en mayor riesgo de parto pretérmino respecto de las controles; sin embargo, consideran que son necesarios estudios multicéntricos de mayores poblaciones para confirmar o refutar estos hallazgos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06421005.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06421005.htm)

## 10 - Evaluación de la Terapia Hormonal en Mujeres con Infarto de Miocardio

Yosefy C, Feingold M

*International Journal of Cardiology* 107(3):293-298, Mar 2006

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) se ha utilizado ampliamente y por largos años para tratar los síntomas menopáusicos, y para las mujeres con el útero intacto se indican estrógenos combinados con progestágenos para protección endometrial. Sin embargo, a pesar de los numerosos beneficios adicionales de este tratamiento, los resultados de estudios a gran escala recientemente publicados han llamado la atención sobre varios efectos colaterales. Los datos del *Women's Health Initiative* (WHI), un ensayo controlado y aleatorizado sobre la TRH y la prevención primaria en mujeres posmenopáusicas, muestran un incremento en la frecuencia de accidente cerebrovascular, cardiopatía coronaria y trombosis en el grupo de tratamiento, comparado con el que recibió placebo. Asimismo, en el *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), realizado para evaluar la TRH como prevención secundaria en mujeres con enfermedad cardiovascular (ECV) preexistente, los resultados indican que no debe utilizarse. También se ha informado un incremento potencial en el riesgo de cáncer de mama con el uso de TRH a corto plazo, tanto en el WHI como en numerosos estudios observacionales, aunque estos hallazgos no son definitivos; por lo tanto, las mujeres con síntomas menopáusicos indeseables deberían considerar los riesgos y beneficios y, en todo caso utilizarla por lapsos cortos.

En la actualidad, ante una mujer con infarto agudo de miocardio (IAM) que recibe TRH, se presenta una situación cuyo manejo no está claro, por lo que en el presente trabajo, los autores intentan ofrecer algunas respuestas a esta cuestión, a través de un caso clínico.

Una mujer de raza blanca de 58 años que recibe TRH ingresa en unidad coronaria con un IAM; sus factores de riesgo para ECV incluían hipertensión (tratada con 10 mg/día de enalapril), hipercolesterolemia leve (manejada con atorvastatina 10 mg/día), y menopausia de 4 años. La paciente no era obesa ni fumadora, pero presentaba el antecedente de importantes síntomas vasomotores que sólo habían respondido a la TRH, y que ante el intento de suspenderla tornaban a presentarse. Una vez diagnosticado el IAM por elevación de los niveles de troponina, se realizó tratamiento con heparina, betabloqueantes, estatinas y oxazepam. El cateterismo cardíaco reveló obstrucción de la arteria coronaria derecha media, que fue tratada mediante colocación de un *stent*.

La paciente se pregunta si debe continuar o abandonar la TRH, y los autores consideran que teniendo en cuenta el riesgo cardiovascular, la suspensión brusca de la terapia disminuiría sus acciones favorables sobre los lípidos plasmáticos, por lo que sería conveniente mantenerla hasta obtener resultados con las estatinas. La hipertensión, que es otro factor de riesgo, puede ser manejada con múltiples drogas y no se vería afectada por la continuidad o suspensión de la TRH. La revascularización coronaria por vía percutánea suele presentar mejores resultados a largo plazo en las mujeres que se encuentran bajo TRH, por lo que tampoco estaría indicada la suspensión. Por lo tanto, en base a los datos de la literatura médica, los autores opinan que la discontinuación brusca de la

TRH durante el episodio agudo puede empeorar la evolución inicial.

La información disponible hasta el momento es contradictoria, por lo que se recomienda basarse en el mejor criterio clínico para determinar el momento adecuado para discontinuar la terapia; fue así que, en el caso expuesto, se mantuvo la TRH durante 3 meses y luego se decidió de común acuerdo con la paciente la suspensión del tratamiento. Los autores concluyen que la decisión de continuar la TRH en mujeres con ECV debería basarse en un adecuado balance entre riesgos y beneficios, además de tomar en cuenta las preferencias de la paciente. Además, comentan que el estudio WHI no ha modificado esta política en la enfermedad aguda, por lo tanto, sería adecuado mantener la TRH por pocos meses y discontinuarla en forma gradual.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06426008.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06426008.htm)

## 11 - El Embarazo Aumenta el Riesgo de Padecer la Enfermedad de Graves

Rochester D, Davies T

*Thyroid* 15(11):1287-1290, Nov 2005

El embarazo influye en las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETAI), las cuales mejoran durante la gestación y se exacerbaban durante el posparto. Esto es comprensible si se tiene en cuenta que, para cursar un embarazo normal, se precisa una relativa tolerancia inmunológica.

La enfermedad de Graves (EG) empeora en la primera etapa de la gestación, mejora en el segundo y el tercer trimestre para finalmente sufrir una recaída en el posparto. Las ETAI no sólo se exacerbaban en el puerperio sino que pueden aparecer *de novo* en este período. La prevalencia de los trastornos tiroideos es de aproximadamente el 8% en la comunidad; la EG constituye el 10% de estos padecimientos, es decir, el 0.54% de la población general.

La proporción de mujeres que padecen EG crónica en el puerperio es pequeña en comparación con la prevalencia general de las enfermedades tiroideas del posparto. Sin embargo, investigadores de Escandinavia observaron que hasta el 60% de las mujeres en edad fértil que padecen EG presentan esta patología durante el puerperio.

Los esfuerzos por conocer mejor las características de este grupo permitirán evaluar la gravedad y las tasas de recaída para estas personas y contribuirán a esclarecer el papel que juega el embarazo en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes crónicas. Por ello, los autores analizaron las historias clínicas de 152 mujeres de Nueva York, EE.UU., quienes habían recibido el diagnóstico de EG mientras estaban en edad fértil. Consideraron que este trastorno tiroideo se desarrolló en el puerperio cuando su diagnóstico se realizó dentro del año posterior al parto.

Las pacientes tenían alrededor de 31 años, con un promedio de 0.75 partos por participante al momento del diagnóstico. De las 152 mujeres de entre 18 y 39 años que tenían EG, 94 (61.8%) no tenían hijos (grupo OP), 26 (17.1%) habían dado a luz un niño en el año previo al diagnóstico («grupo posparto», PP) y las restantes habían sido madres antes de este período («grupo no posparto», NP). El 46.9% de las participantes NP y el 42.3% del grupo PP tenía entre 35 y 39 años, mientras que esta proporción fue del 20.2% en las nulíparas.

En comparación con una población similar de mujeres que dieron a luz en el mismo período y zona geográfica, el riesgo relativo (RR) de EG posparto de las participantes fue de 2.1, pero fue notablemente superior en el grupo de mayor edad, con un RR estimado de 5.6.

Asimismo, se observó un mayor porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de enfermedad de Graves en el grupo PP (56%) en relación con las participantes de los grupos NP (41.9%) y OP (43.3%), aunque estas cifras no alcanzaron significación estadística.

Si bien el porcentaje de mujeres en edad fértil que tuvieron enfermedad tiroidea posparto fue del 17%, el 44.8% de quienes

tenían hijos presentó estos cuadros. La mayor cantidad de mujeres nulíparas en la presente investigación probablemente refleje los cambios culturales y de época en los Estados Unidos, donde cada vez son más las mujeres que comienzan su maternidad en períodos tardíos.

El mayor porcentaje de antecedentes familiares de EG en las pacientes con esta enfermedad en el puerperio puede ser útil para identificar a las mujeres en quienes sería beneficioso pesquisar la aparición de este cuadro mediante análisis periódicos de TSH durante el año posterior al parto.

Si bien no alcanzó significación estadística, se vio una menor cantidad de enfermedad ocular relacionada con la EG y menos recaídas en las mujeres del grupo PP, lo cual sugiere que esta presentación puede ser una forma más leve de la enfermedad, posiblemente debido a la naturaleza transitoria de los cambios inmunes relacionados con el embarazo.

La edad de las participantes del grupo OP fue menor que la de las mujeres del grupo NP, mientras que la proporción de madres del grupo PP fue mayor en los grupos de edad más avanzada. Los autores comentan que, si bien estos hallazgos pueden reflejar la mencionada tardanza en la maternidad, también pueden sugerir que las mujeres mayores tienen un riesgo más elevado de tener EG en el posparto. Debido a que éste es el primer estudio que sugiere dicha tendencia, proponen investigar el papel de la edad como posible factor de riesgo de enfermedades autoinmunes en el puerperio.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06512003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06512003.htm)

## 12 - Probable Origen Prenatal de Enfermedades como la Diabetes y la Hipertensión en la Edad Adulta

De Boo H, Harding J

ANZJOG 46(1):4-14, Feb 2006

La hipótesis de Barker, acerca de que las enfermedades de la edad adulta (EEA) se originan en el desarrollo, plantea que las influencias adversas que actúan en forma temprana, y particularmente durante la vida intrauterina, pueden producir cambios permanentes en la fisiología y el metabolismo, con la consecuencia de un mayor riesgo de EEA. En la presente revisión, los autores destacan que la mayor probabilidad de presentar ciertas enfermedades como cardiopatía coronaria, diabetes e hipertensión, relacionada con el bajo peso al nacer (BPN), podría agravarse por alteraciones en el crecimiento durante el primer año de vida, así como por el rápido aumento de peso durante la infancia. La relación inusual entre el peso al nacimiento y el peso de la placenta, también se considera de riesgo, ya que en bebés pequeños en relación con la placenta existe una mayor probabilidad de aparición de hipertensión.

Entre los numerosos mecanismos propuestos para explicar la hipótesis de Barker, el más aceptado es el fenómeno denominado programación, entendido como el proceso por el cual un estímulo o lesión durante un período crítico o sensible del desarrollo puede ejercer efectos irreversibles a largo plazo. La nutrición fetal alterada desempeña un papel clave en la regulación del crecimiento intrauterino y por eso es susceptible de verse afectada por la programación, ya que se ha demostrado que tanto el tamaño al nacer como el peso placentario resultan afectados por la dieta materna. Se ha propuesto que los micronutrientes serían importantes en la programación de la fisiopatología posnatal; asimismo, las enfermedades cardiovasculares y metabólicas en el adulto pueden verse programadas debido a la exposición excesiva a corticoides.

Como explicación fue propuesto el «fenotipo ahorrativo», que sugiere que ante un medio ambiente uterino perturbado, con alteraciones de la nutrición o niveles elevados de corticoides, el feto implementa mecanismos de adaptación para mejorar sus posibilidades de supervivencia inmediata, los cuales en principio son reversibles. Sin embargo, si las condiciones ambientales desfavorables persisten, el feto se ve obligado a realizar adaptaciones irreversibles, que

pueden resultar beneficiosas en lo inmediato, o no; pero que generarán manifestaciones tardías en la edad adulta. Otro mecanismo propuesto atribuye la relación observada entre el BPN y la tolerancia alterada a la glucosa en la edad adulta a déficit hereditarios en la secreción y acciones de la insulina. Esto permitiría explicar las restricciones al crecimiento, dado que la insulina es un importante regulador del crecimiento fetal. Por otra parte, un aspecto posiblemente relacionado con la modificación del riesgo de EEA es el estado nutricional materno en el período periconcepcional.

Se mencionan casos especiales, como el de los gemelos, en los cuales algunos trabajos predicen mayor riesgo de EEA mientras que otros informan lo contrario y, asimismo, resulta de interés conocer en qué medida las asociaciones observadas con el BPN pueden verse influidas por el nacimiento pretérmino. Los datos más recientes sugieren que la condición de prematuro, por sí misma, puede incrementar el riesgo de numerosas enfermedades, aunque las contribuciones relativas del crecimiento fetal y la edad gestacional continúan inciertas.

Si la probabilidad de presentar ciertas EEA, frecuentes en la población, está parcialmente determinada desde antes del nacimiento, los autores consideran que es importante estudiar si es posible modificar ese riesgo aumentado por algún medio. Por el momento, no es posible determinar si el tratamiento del crecimiento intrauterino alterado, puede revertir los cambios fisiológicos que aumentan el riesgo de EEA, pero datos recientes indican que algunos de los efectos intrauterinos de la mala nutrición pueden ser mejorados luego del nacimiento. La información disponible indica que la leptina podría estar involucrada en la regulación de la ingesta de alimentos, el balance energético y la reproducción y, por lo tanto, su uso posnatal podría revertir los cambios producidos intraútero. Sin embargo, hasta el momento, los datos provienen de ensayos en animales. En consecuencia, son necesarios nuevos estudios que ayuden a comprender las posibilidades tanto de este tratamiento como de otros enfoques terapéuticos, concluyen los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06531004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06531004.htm)

## 13 - La Resonancia Magnética Predice la Respuesta a la Quimioterapia en el Cáncer de Mama

Padhani A, Hayes C, Assersohn L y colaboradores

Radiology 239(2):361-374, May 2006

Las reducciones en el tamaño del tumor primario determinadas por resonancia magnética nuclear (RMN) predicen la respuesta clinicopatológica del cáncer de mama (CM) luego de un ciclo de quimioterapia neoadyuvante (QNA).

La QNA es empleada antes de la cirugía en pacientes con CM primario con el objeto de reducir los requerimientos quirúrgicos (menos mastectomías) y tratar las micrometástasis no detectadas. Los resultados de ensayos aleatorizados previos confirman estos beneficios y demuestran una supervivencia equivalente con QNA y adyuvante en pacientes con CM primario quirúrgico. Un beneficio adicional de la QNA es la oportunidad de analizar *in situ* la respuesta del tumor a la quimioterapia.

Las pacientes con respuesta clínica presentan un mejor pronóstico que aquellas sin respuesta. La importancia pronóstica de la respuesta histopatológica en las mujeres sometidas a QNA por CM también ha sido reconocida. Las pacientes que muestran una respuesta patológica completa o una mínima enfermedad residual patológica presentan mayor supervivencia libre de enfermedad y global que aquellas con enfermedad residual macroscópica. La capacidad de identificar en forma temprana a las pacientes que no muestran respuesta luego del comienzo de la quimioterapia presentaría un importante beneficio, ya que permitiría ajustar la terapia o que se implementen tratamientos alternativos como otros tipos de quimioterapia o cirugía temprana.

En la actualidad, la medición del tamaño del tumor (a través del examen físico, la mamografía o la ecografía) se emplea para el control de la respuesta al tratamiento y para analizar el volumen de la enfermedad residual luego de la terapia. Los resultados de varios estudios que evaluaron la QNA en pacientes con CM demostraron que estas técnicas de medición resultan imperfectas, ya que los cambios en el tamaño tumoral usualmente se tornan aparentes sólo después de varias dosis de quimioterapia. Además, estas técnicas sobrestiman la extensión de la enfermedad residual al final del tratamiento.


Varios trabajos han demostrado que la técnica de RMN con realce de contraste representa el medio más preciso para la evaluación de la respuesta patológica y del volumen de la enfermedad residual al final de la terapia. La técnica dinámica permite estudiar *in vivo* algunos de los efectos de la vascularidad tumoral. Algunos estudios han demostrado la existencia de correlaciones entre la técnica y marcadores histológicos de angiogénesis en el CM, en particular la densidad de la microvasculatura y la tinción del factor de crecimiento endotelial vascular tisular.

El valor de estas imágenes por RMN para la predicción temprana de la eficacia de la QNA en pacientes con CM no ha sido completamente estudiado hasta el momento. Los autores del presente trabajo plantearon la hipótesis de que las reducciones en los valores estimados por RMN del producto del área por la permeabilidad microvascular (llamado constante de transferencia) podrían ser empleadas para predecir la respuesta del CM luego del comienzo de la quimioterapia sistémica, y que un aumento o la ausencia de cambios en esa constante podrían predecir la falta de respuesta. El objetivo del trabajo fue documentar en forma prospectiva los cambios en la cinética del agente de contraste en pacientes con CM primario luego de 1 o 2 ciclos de quimioterapia sistémica, y determinar si las mediciones cinéticas podrían ser empleadas para predecir la respuesta clinicopatológica final.

Se realizaron RMN dinámicas en 25 mujeres con CM primario, antes del tratamiento y después del primer ( $n = 21$ ) y segundo ( $n = 15$ ) ciclo de QNA. Diversos parámetros cinéticos fueron obtenidos de regiones tumorales de interés. Los cambios en los histogramas de distribución de los datos píxel y del tamaño obtenido de las imágenes por RMN fueron correlacionados con las respuestas clínica e histológica final.

Luego del primer ciclo de tratamiento, 12 de 14 pacientes con respuesta clínica mostraron disminuciones en el tamaño tumoral, y 6 de 7 sin respuesta presentaron aumentos o ausencia de cambios en este parámetro. Los cambios en la constante de transferencia no difirieron entre las mujeres con respuesta y aquellas sin respuesta tanto en la evaluación clínica como patológica. Después de 2 ciclos, se observaron aumentos del tamaño tumoral en 5 de 6 pacientes sin respuesta y reducciones en 8 de 9 con respuesta. También se observaron reducciones en la constante de transferencia en estas últimas. Ningún otro parámetro cinético permitió predecir la respuesta.

Los resultados del presente trabajo demuestran que, después de un ciclo de QNA, las reducciones en el tamaño tumoral del CM primario determinado por RMN permiten predecir la respuesta clinicopatológica de la entidad. Por su parte, luego de 2 ciclos, la constante de transferencia y los cambios en el tamaño resultan igualmente sensibles para la identificación de las pacientes que no obtendrían beneficios clínicos o patológicos con dicho tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dat/dat048/06601009.htm](http://www.siicsalud.com/dat/dat048/06601009.htm)

## 14 - Umbral de Acidosis Metabólica Asociado con una Deficiente Evolución Neonatal

Wayenberg J

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine  
18(6):381-385, Dic 2005

La asfisia intraparto es un evento que puede ocurrir entre el inicio del trabajo de parto y el parto y que produce grados significativos de acidosis metabólica (AM), lo cual significa que para realizar el diagnóstico se debe medir el estado ácido-base. Asimismo, el diagnóstico clínico de asfisia se presume ante la observación de un síndrome neurológico llamado encefalopatía neonatal (EN) en el recién nacido. Los autores citan hallazgos previos que muestran una fuerte asociación entre el grado de AM medido en sangre arterial entre los 30 y 45 minutos de vida y la evolución neurológica en el período neonatal. Como no se había indagado lo suficiente cuál era el nivel de acidosis requerido para hablar de asfisia, el objetivo del presente estudio fue determinar el umbral de AM que se asocia con la presencia de EN en recién nacidos a término (RNT).


Se estudiaron RNT con signos de compromiso hemodinámico, neurológico o respiratorio dentro de los 30 minutos posteriores al nacimiento. Asimismo, se tomaron en cuenta los valores de déficit de base medidos en sangre arterial entre los 30 y los 45 minutos de vida (DB30). Hubo un seguimiento de todos los pacientes de la cohorte con ecografía cerebral y examen neurológico durante los 5 primeros días de vida. Los criterios de valoración fueron: EN de cualquier grado, EN moderada o grave, y EN con convulsiones. Los pacientes fueron agrupados por valores crecientes de DB30 y para cada grupo se calculó el porcentaje de cada una de las categorías de EN.

Luego se aplicaron las curvas ROC (*receiver operating characteristics*), que permiten calcular el valor diagnóstico de una prueba, para determinar la utilidad del DB30 en la clasificación de los pacientes, y para elegir el umbral que provea una proporción adecuada de resultados falsos negativos (sensibilidad) y falsos positivos (especificidad).

Fueron estudiados 230 RNT, de los cuales 37 presentaban EN leve, 35 EN moderada, y 6 grave; asimismo, 16 de 41 pacientes con EN moderada o grave presentaron uno o más episodios de convulsiones. Se observó que las complicaciones neurológicas se presentaron con mayor frecuencia asociadas con valores crecientes de DB30, y las curvas ROC mostraron que el valor de 14 mmol/l presentó la mejor combinación de sensibilidad y especificidad en relación con la aparición de complicaciones neurológicas neonatales graves. La EN moderada o grave se observó en 26% de los RNT con valores de DB30 mayores de 10 mmol/l y en 79% de aquellos con cifras superiores a los 18 mmol/l; en ninguno apareció EN moderada o grave cuando los niveles de DB30 fueron menores de 10 mmol/l. Según los datos provenientes de las curvas ROC, el umbral de DB30 asociado con EN moderada o grave fue de 14 mmol/l, con una sensibilidad del 73.2% y una especificidad del 82%.

La AM se determina en sangre arterial a los 30 a 45 minutos del nacimiento en lugar de utilizar la sangre del cordón debido a que esta última proviene de un «cortocircuito» arteriovenoso y no reflejaría apropiadamente la importancia de la asfisia fetal. Además, aunque la AM es una consecuencia directa de la asfisia, los estudios acerca de la correlación entre acidosis medida en sangre de cordón y desarrollo de EN arrojan resultados contradictorios. Por el contrario, los estudios con mediciones en sangre arterial durante la primera hora de vida han demostrado una relación entre la AM y la evolución neurológica neonatal. Los autores consideran que estos resultados tienen implicancias médico-legales en caso de secuelas tardías ya que la AM es un marcador de asfisia general, más que cerebral, y sus valores no informan acerca de la duración, ni la resistencia individual a la asfisia: Estos datos permiten explicar por qué, ante un mismo nivel de AM, algunos bebés no muestran signo alguno de EN mientras que otros presentan importantes lesiones cerebrales.

Los autores concluyen que el valor umbral de AM que provee la mejor combinación de sensibilidad y especificidad en relación con

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

la aparición de encefalopatía neonatal moderada o grave es el DB30 mayor de 14 mmol/l; sin embargo, es conveniente iniciar el tratamiento cuando éste excede los 10 mmol/l. Asimismo, consideran que estos resultados demuestran que para realizar el diagnóstico de asfixia durante el nacimiento es esencial obtener el valor de déficit de base en sangre arterial.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06419003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06419003.htm)

## 15 - Repercusión de las Infecciones Genitales sobre la Fertilidad

Coskun E, Ozkan S y Vural B

Journal of the Turkish German Gynecological Association 6(3):197-203, Sep 2005

La infertilidad es un problema importante de la medicina moderna que afecta del 10% al 15% de las parejas en edad reproductiva. La prevalencia de factores masculinos de infertilidad es del 25% al 40%, mientras que la de los factores femeninos es del 40% al 55%. Las infecciones pelvianas producen adherencias, lesiones en la mucosa tubárica u oclusión de las trompas de Falopio, que pueden interferir en el transporte del óvulo y posteriormente producir la infertilidad. Las anomalías tubáricas se pueden deber a la destrucción u obstrucción relacionada con la enfermedad inflamatoria pelviana previa o a cirugía pelviana y peritoneal.

Estos trastornos representan del 30% al 40% de los casos de infertilidad femenina.

Las infecciones diagnosticadas con más frecuencia que afectan la fertilidad femenina incluyen las producidas por *Chlamydia trachomatis*, gonococos y la enfermedad inflamatoria por aerobios y anaerobios facultativos. La tuberculosis pelviana es causada por *Mycobacterium tuberculosis* o *M. bovis*, que se encuentran predominantemente en las trompas de Falopio y se pueden diseminar al endometrio. Todas estas infecciones pueden provocar secuelas graves que incluyen infertilidad, embarazos ectópicos, dolor pelviano crónico y salpingitis.

La prevalencia de infecciones masculinas como factor de infertilidad es del 6% y pueden causar complicaciones con respecto a la producción y maduración de espermatozoides. Las infecciones urogenitales tales como uretritis, prostatitis, orquitis y epididimitis pueden ser causas potenciales de infertilidad masculina. La infección o colonización con *Ureaplasma urealyticum* y *M. hominis* es un hallazgo frecuente en los hombres estériles.

La leucocitospermia carece de valor diagnóstico para seleccionar pacientes con infección bacteriana o viral y colonización del tracto genital, por lo tanto la cuantificación de leucocitos en el semen no permite identificar sujetos con infección activa del tracto genital y en consecuencia no puede reemplazar a los cultivos. El efecto de *Chlamydia trachomatis* sobre la fertilidad masculina es controvertido, la existencia de anticuerpos y leucocitospermia no altera los parámetros seminales pero su acción no puede descartarse.

En conclusión, el reconocimiento temprano de las infecciones urogenitales, la rápida instauración de la antibioticoterapia apropiada y el posterior seguimiento deberían ser los objetivos para prevenir las complicaciones a largo plazo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat046/05n30013.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05n30013.htm)

## 16 - La Mutación Materna del Factor V de Leiden Aumenta el Riesgo de Complicaciones en el Embarazo y Nacimiento

Nurk E, Tell G, Refsum H y colaboradores

QJM 99(5):289-298, May 2006

La mutación del factor V de Leiden (FVL) en las embarazadas representa un factor de riesgo significativo de preeclampsia, bajo peso al nacer y nacimiento de un niño muerto.

Las trombofilias, tanto hereditarias como adquiridas, predisponen al tromboembolismo, y la portación de una mutación del FVL representa la predisposición genética más frecuente a la trombofilia. Esta mutación es un factor de riesgo en el 20% al 30% de los eventos tromboembólicos, y las personas que son heterocigotas para el FVL presentan un riesgo 3 a 7 veces mayor de presentar tromboembolismo venoso que aquellas con el genotipo salvaje. Por su parte, en los homocigotas para la mutación, el riesgo puede ser hasta 80 veces mayor.

La portación de la mutación del FVL es relativamente común en la población de raza blanca de Europa y los EE.UU., y varía entre 2% y 8%. Las mujeres embarazadas presentan un riesgo 2 a 5 veces superior de presentar tromboembolismo venoso que aquellas que no lo están. A su vez, la variante del FVL aumenta el riesgo 8 a 10 veces con respecto a las mujeres no embarazadas con el genotipo salvaje. La disfunción endotelial, la vasoconstricción, la isquemia placentaria y la coagulación incrementada se asocian con un desarrollo placentario anormal, y los trastornos en la hemostasis pueden determinar una circulación materno-fetal inadecuada y una reducción de la perfusión placentaria.

La vasculopatía y la trombosis secundaria podrían determinar una perfusión inadecuada del espacio intervellosos, preeclampsia, infartos placentarios, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento normoplacentario, nacimiento de un niño muerto y probablemente parto prematuro. La naturaleza trombótica de las lesiones vasculares placentarias y el riesgo trombótico incrementado asociado con las trombofilias sugieren la existencia de una relación causa-efecto entre las trombofilias adquiridas y hereditarias y las complicaciones del embarazo y su evolución adversa.

Los autores del presente trabajo evaluaron si la mutación del FVL se asociaba con las complicaciones del embarazo y la evolución adversa, e investigaron las posibles interacciones entre la variante alélica del FVL y otros factores de riesgo conocidos como el tabaquismo y los niveles plasmáticos de homocisteína total, folato y vitamina B<sub>12</sub>, así como polimorfismos en la metilentetrahidrofolato reductasa.

En muestras de sangre de 5 874 mujeres de 40 a 42 años se estudiaron los polimorfismos del factor V (1 691G-A) y la metilentetrahidrofolato reductasa (677C-T y 1 298A-C), así como los niveles de homocisteína total, folato y vitamina B<sub>12</sub>. Los resultados fueron relacionados con 14 474 embarazos en la misma población.

Se observó que la frecuencia alélica del FVL fue de 3.7%, de los cuales 6.9% eran heterocigotas y 0.3%, homocigotas. La mutación materna del FVL se asoció con riesgos significativamente mayores de preeclampsia (*odds ratio*, OR, de 1.63), preeclampsia antes de las 37 semanas de gestación (OR de 2.76), bajo peso al nacer (OR de 1.34) y nacimiento de un niño muerto (OR de 2.20). La presencia de una variante alélica para el polimorfismo 677C-T reforzó aun más la asociación con el nacimiento de un niño muerto (OR de 3.34).

Los resultados del presente trabajo demuestran que la presencia de una mutación materna del FVL se asocia con la aparición de preeclampsia en cualquier momento del embarazo, bajo peso al nacer y nacimiento de un niño muerto. Con respecto a esta última evolución, existe una significativa interacción entre la mencionada mutación y la presencia del polimorfismo 677C-T de la metilentetrahidrofolato reductasa.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06706009.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06706009.htm)

## 17 - Analizan las Causas y Consecuencias de la Vejiga Hiperactiva

Miller J, Hoffman E

Journal of Women's Health 15(3):251-260, Abr 2006

La vejiga hiperactiva (VHA) es un síndrome caracterizado por síntomas de urgencia miccional con incontinencia urinaria de urgencia (IUU) o sin ella. Alrededor de 17% de las mujeres de Europa y EE.UU. presentan síntomas de VHA. La prevalencia de esta entidad es similar en hombres y mujeres, pero las últimas muestran una mayor probabilidad de presentar IUU. A pesar de que la VHA no forma parte del proceso normal del envejecimiento, su prevalencia aumenta con la edad.

La vejiga es un órgano complejo que responde a estímulos internos y externos para almacenar orina hasta la micción. El ciclo miccional se encuentra bajo control neurológico, y una disfunción a nivel neurogénico o miogénico puede producir síntomas de VHA.

Las consecuencias de la VHA presentan un impacto en el bienestar del paciente y en su calidad de vida. La entidad se asocia con comorbilidades significativas y representa una de las principales causas de internación temprana de las personas de edad. Las consecuencias médicas de la VHA en los pacientes de edad avanzada incluyen el riesgo incrementado de caídas y fracturas en aquellos que deben apresurarse para llegar al cuarto de baño para evitar la IUU. Las infecciones del tracto urinario y la irritación cutánea también contribuyen sustancialmente a los costos de atención de estos pacientes. Por su parte, los síntomas pueden causar estrés, preocupación, frustración y bochorno a los familiares. Por eso, el tratamiento efectivo y de largo plazo de la VHA podría demorar la institucionalización, reducir los costos de salud y mejorar la calidad de vida en los pacientes ancianos.

Las causas de la VHA son multifactoriales y no se comprenden en su totalidad. Los cambios en la inervación de la vejiga (disfunción neurogénica) podrían aumentar los síntomas, como también pueden hacerlo cambios estructurales o funcionales dentro del músculo detrusor (disfunción miogénica). La obstrucción en la salida vesical también se asocia con síntomas de VHA.

La VHA puede determinar la aparición de conductas de adaptación que afectan significativamente el bienestar de los pacientes. Estos cambios usualmente se desarrollan con el tiempo y el paciente puede no reconocerlos hasta que presentan un impacto negativo en su vida. La búsqueda de un cuarto de baño es quizá la conducta de adaptación más reconocible en los pacientes con VHA y consiste en que el paciente necesita localizar este cuarto en todos los sitios a donde va en su vida laboral y social. Cuando dicha planificación no resulta posible, los pacientes pueden evitar concurrir a ciertos lugares y limitar sus actividades, lo que puede llevar al aislamiento social. La carga psicológica de la VHA puede ser grave y producir depresión, baja autoestima y dificultad en el mantenimiento de las relaciones sociales e íntimas.

A pesar de que las causas y consecuencias de la VHA son multifactoriales, el diagnóstico y el manejo de la entidad aún resultan relativamente sencillos. El interrogatorio sobre la salud vesical como parte de las evaluaciones clínicas de rutina puede revelar su probable existencia. En forma alternativa, los pacientes pueden completar un cuestionario específico para el diagnóstico de VHA (*Overactive Bladder Awareness Tool*). El actual tratamiento de elección es la terapia antimuscarínica, dirigida a las vías nerviosas en el nivel más básico, es decir, a los receptores muscarínicos dentro del músculo detrusor. Los agentes antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, trospio, solifenacina y darifenacina) reducen el tono de la vejiga y aumentan su capacidad durante la fase de almacenamiento del ciclo miccional.

La VHA presenta un efecto negativo en la calidad de vida de los afectados y puede relacionarse con consecuencias médicas graves. Al respecto, los profesionales médicos deben realizar evaluaciones detalladas de los pacientes con síntomas de VHA e indicar planes terapéuticos individualizados que incorporen terapias apropiadas tanto farmacológicas como conductuales. De esta manera, se asegurará el manejo de cada faceta de esta compleja entidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06706008.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06706008.htm)

## 18 - Debe Estudiarse más la Asociación entre Drogas para la Fertilidad y Cáncer de Ovario

Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F

Fertility and Sterility 85(4):819-826, Abr 2006

Estudios epidemiológicos previos han asociado el cáncer epitelial de ovario tanto con la nuliparidad como con la infertilidad. En particular, han surgido preocupaciones por parte de algunos investigadores acerca del riesgo de malignidad durante la estimulación ovárica o después de ésta. La inducción de la ovulación es empleada a menudo en pacientes anovulatorias con el objeto de inducir el crecimiento unifolicular y liberar un ovocito maduro. La hiperestimulación ovárica controlada expone al ovario a niveles suprafisiológicos de gonadotropinas para producir un desarrollo folicular múltiple para la concepción asistida. La consideración fundamental es si la estimulación ovárica aumenta la probabilidad de neoplasia de ovario como un factor de riesgo independiente. Los autores del presente trabajo sostienen que, a pesar de que este interrogante puede parecer sencillo, el cáncer de ovario tiene lugar en etapas tardías de la vida, muchos años después de la edad reproductiva normal o de la terapia de fertilidad. En este artículo, los investigadores revisaron los trabajos científicos publicados acerca de los efectos del uso de drogas de fertilidad en cuanto al riesgo de cáncer de ovario.

En la revisión se encontraron 6 estudios de cohorte, 7 trabajos de casos y controles y otras investigaciones descriptivas. Entre los primeros, el mayor trabajo de los que analizaron la asociación entre el tratamiento de fertilidad y el cáncer de ovario, incluyó a 10 358 mujeres infértiles tratadas con fertilización *in vitro*. En dicha población se observó una asociación significativa entre la infertilidad de causa inexplicable y el cáncer ovárico epitelial invasivo, con un riesgo relativo de 19.9 con respecto a la población general. Aproximadamente la mitad de las mujeres habían recibido agentes inductores de la ovulación, no así las restantes; entre ambas poblaciones no se observó una diferencia significativa en la incidencia de cáncer de ovario.

Con posterioridad los autores del mencionado trabajo aumentaron el tamaño de la cohorte (n = 29 700) y prolongaron el seguimiento a 7 años; tampoco entonces observaron mayor riesgo de cáncer de ovario en la población expuesta. En otro trabajo de tipo retrospectivo en 12 193 mujeres, los autores llegaron a la conclusión de que el uso de drogas inductoras de la ovulación aumentaba levemente el riesgo de cáncer de ovario en algunas mujeres. Por su parte, entre los estudios de casos y controles, el primero que convocó la atención acerca de una posible asociación entre las drogas de fertilidad y el cáncer ovárico fue realizado entre 1956 y 1986. En éste se observó un riesgo 2.7 veces mayor en las mujeres infértiles que habían empleado estas drogas y un riesgo 27 veces superior entre aquellas que nunca antes habían estado embarazadas. Este estudio ha recibido algunas críticas debido a ciertas limitaciones. Recientemente se publicó un trabajo en 1 031 casos de cáncer ovárico epitelial y 2 411 controles; en éste, el *odds ratio* con relación al uso de drogas de fertilidad fue de 1.3.

Los autores sostienen que, en general, los estudios epidemiológicos sobre el uso de drogas de fertilidad y el riesgo de cáncer de ovario presentan problemas metodológicos, como un escaso tamaño de la muestra, un corto período de seguimiento y una baja prevalencia de infertilidad y de uso de drogas de fertilidad. Esto hace posible que el efecto de estas drogas en el riesgo de cáncer de ovario haya sido subestimado. Es decir, los resultados demostrados hasta el momento aún no son los definitivos y deberán llevarse a cabo ensayos clínicos bien diseñados que analicen la existencia de la mencionada asociación.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06614010.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06614010.htm)

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06706008.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06706008.htm)