

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 una página.

8 - Diferentes Alteraciones Placentarias en la Preeclampsia y el Retraso del Crecimiento Intrauterino

Ansari T, Morris N, Egbor M y colaboradores

Placenta 27(6-7):727-734, Jun 2006

La preeclampsia (PE) y el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) son alteraciones del embarazo asociadas con resultados perinatales adversos. En ambos casos la placenta cumple un papel principal; en la PE se ve afectado el flujo sanguíneo de la unidad fetoplacentaria, lo cual puede conducir al nacimiento de niños pequeños para la edad gestacional. En estas complicaciones del embarazo los cambios fisiológicos vasculares se limitan a los segmentos deciduales de las arterias uteroplacentarias, en tanto que los segmentos miometriales no se modifican y conservan la respuesta a estímulos vasomotores. Esta respuesta materna anormal ocurre por inhibición de la segunda etapa de migración trofoblástica durante la placentación, aproximadamente a las 16 semanas de embarazo, lo que se asocia con hipoxia uteroplacentaria.

Por aplicación de técnicas estereológicas puede obtenerse información tridimensional acerca de la arquitectura vascular y vellositaria, representativa de la placenta completa, que puede relacionarse con varios aspectos fisiológicos. Los autores del presente trabajo emplearon estas técnicas para evaluar su hipótesis de que existen diferencias en la morfología vascular y placentaria, entre embarazos con PE sin RCIU, y aquellos que presentan RCIU como complicación de la PE. Asimismo, buscaron establecer características comunes a la PE y el RCIU, y cuáles son específicas para cada uno.

El material utilizado para el estudio se obtuvo luego del parto e incluyó placentas de embarazos con 25 a 41 semanas de edad gestacional, las cuales se asignaron a los grupos control ($n = 16$), con PE ($n = 20$), con RCIU ($n = 17$) y PE asociada con RCIU ($n = 16$). La presencia de PE y de RCIU fue establecida de acuerdo con los criterios clínicos y diagnósticos habituales y fueron excluidas las pacientes con enfermedades vasculares conocidas.

Las placentas fueron obtenidas inmediatamente después del clampeo del cordón, y se fijaron en medios adecuados para su conservación. Se midieron peso y volumen placentarios, y se utilizó un protocolo de muestreo uniforme al azar, necesario para la estimación de volumen, superficie y longitud por medio de técnicas estereológicas.

Las secciones de tejido fueron procesadas de acuerdo con la técnica correspondiente para ser evaluadas por inmunohistoquímica; con posterioridad se puso en evidencia la inmunorreactividad con sustrato de diaminobencidina y se realizó coloración con hematoxilina.

Para el análisis estereológico se utilizó un microscopio de luz además de un programa de computación con el objetivo de estimar en forma absoluta y relativa los volúmenes, área de superficie, longitudes y diámetros de las vellosidades intermedias y terminales, así como de su vasculatura fetal.

Las densidades de volumen de las diferentes vellosidades, la vasculatura fetal y el espacio intervelloso fueron estimados por medio de modelos cuadráticos, mientras que los volúmenes totales para cada parámetro se obtuvieron multiplicando las densidades por el volumen de las placentas.

La densidad de las áreas de superficie se calculó con el programa de computación y los valores se utilizaron para la estimación de las áreas absolutas. De igual manera se obtuvieron las densidades de longitud y con ellas las longitudes totales, al multiplicarlas por los volúmenes placentarios correspondientes.

Los diámetros de los vasos fetales y de las vellosidades se estimaron por medición directa, al promediar las medidas obtenidas en las 50 muestras evaluadas a 400 X. El factor de forma brinda un índice de remodelación del tejido de la vellosidad y la vasculatura fetal, que se

calcula por medio de una ecuación ($S^{3/2}/V$) que incluye el volumen (V) y área de superficie (S) de las vellosidades o los vasos fetales.

Para el análisis estadístico se utilizó un programa disponible comercialmente, y se calcularon los promedios y error estándar del promedio (EEP) para cada grupo. Las diferencias entre grupos se evaluaron con ANOVA de dos vías, con prueba de Tukey *post hoc*, y se estableció un valor de $p < 0.05$ para significación estadística.

La edad media de las pacientes asignadas al grupo control fue 29.2 años, con un promedio de peso de 63.6 kg y un índice de masa corporal de 24.6, sin diferencias significativas con el grupo con PE. La edad gestacional fue 2 semanas menor en el grupo con PE asociada con RCIU, en comparación con el grupo control. En embarazos con PE sola o asociada con RCIU los valores de presión sistólica y diastólica fueron significativamente más altos que en las controles o en pacientes con RCIU. Las pacientes del grupo control y con PE no mostraron alteraciones del Doppler de arteria umbilical, que sí se observaron en 2 casos con RCIU y en 6 embarazos con RCIU y PE asociados; asimismo, todos los embarazos con complicaciones tuvieron reducciones significativas del peso al nacer. Las placentas pesaron 426.4 g en promedio en el grupo control, pero en el RCIU tuvieron pesos significativamente menores; sin embargo, la PE sola no afectó este parámetro.

Los casos con PE sola mostraron disminución significativa del espacio intervelloso en comparación con el grupo control; en los casos de RCIU se observaron reducciones adicionales en el espacio intervelloso, las vellosidades madre, intermedias y terminales, y de los capilares.

La estimación de las áreas de superficie brinda datos de la interfase materno-fetal, y los valores más altos corresponden a las vellosidades terminales, sus capilares y los capilares intermedios, los cuales muestran reducciones significativas en presencia de RCIU que no se observan en la PE sola. Asimismo, no se observaron alteraciones por la asociación de PE y RCIU.

Los demás parámetros estimados no fueron afectados por la PE sola o asociada con RCIU; sin embargo, este último se relacionó con reducciones significativas en todos los casos y además se observó disminución del diámetro de las vellosidades terminales.

En el presente estudio los autores evaluaron la influencia del RCIU y la PE sobre el desarrollo y crecimiento de la placenta, tanto cuando ocurren por separado como cuando se presentan asociados. Los hallazgos señalan que la PE aislada afecta el volumen placentario y la morfología de las vellosidades, mientras que el RCIU influye sobre el peso total de la placenta, los volúmenes vasculares y de las vellosidades, además de afectar las áreas y longitudes de superficie. Cuando se asocian PE y RCIU se observan alteraciones significativas de la morfología vellositaria y vascular, aunque los efectos no son sinérgicos.

Estos resultados no concuerdan con los de estudios previos, que no informaron variaciones en presencia de PE aislada, pero en casos con RCIU mostraron deterioro del desarrollo vellositario; estas diferencias son atribuidas por los autores a la mayor población y el intervalo más amplio de edades gestacionales del presente trabajo. La edad gestacional es importante en el análisis de las modificaciones placentarias, ya que el momento en que se instala la PE tendría consecuencias sobre la formación de la placenta y su desarrollo subsiguiente.

Numerosos informes señalan que las placentas de pacientes con PE no complicada con RCIU muestran contenidos celulares y áreas de superficie de intercambio similares a las controles, sin evidencia de cambios en los diámetros de capilares y vellosidades. Estas similitudes se atribuyen a mecanismos compensatorios que intentan superar el medio ambiente materno desfavorable, o bien se sugiere que la influencia de la PE sobre la morfología placentaria sería limitada, haciendo innecesarios los mecanismos de compensación.

Por su parte, en presencia de RCIU disminuyen significativamente los volúmenes totales, la extensión y las áreas de superficie de capilares y vellosidades, tanto cuando se presenta aislado como asociado con PE. Se ha comprobado que las vellosidades terminales muestran diámetros significativamente menores y disminución del factor de forma, lo que coincide con los hallazgos de estudios previos. La maduración de las vellosidades en los embarazos normales se produce con mayor volumen de los capilares fetales, mientras que en presencia de RCIU y flujo umbilical ausente o inverso, los estudios de las placetas mostraron maduración acelerada de las vellosidades.

Del presente estudio se desprende con claridad que la PE aislada conduce a alteraciones placentarias mínimas en comparación con el RCIU solo, en tanto que con ambas entidades asociadas los efectos sobre la morfología placentaria son acumulativos aunque no sinérgicos. Esto se ha atribuido a que es poco probable que la duración y gravedad de la PE ejerzan un efecto profundo, o bien se producirían mecanismos compensatorios en la placenta; sin embargo, la asociación de RCIU podría hacer fracasar estos últimos lo que afectaría a la placenta en forma acumulativa.

Las diferencias en la morfología placentaria son evidentes al comparar casos con PE y con RCIU, ya que los procesos angiogénicos son la base del desarrollo vellositario y de la vasculatura fetal de la placenta. Se ha observado que en la PE y en algunos casos de RCIU las alteraciones vasculares conducen a una baja oxigenación de la placenta, con cambios histológicos asociados con hipoxia; sin embargo, algunos autores clasifican la hipoxia fetal en preplacentaria, uteroplacentaria y posplacentaria. En el primer caso la sangre materna en el espacio intervilloso es hipóxica, mientras que en la utero-placentaria la sangre materna es normal pero está alterado el flujo en dicho espacio. En la hipoxia posplacentaria la sangre materna está normalmente oxigenada y el flujo del espacio intervilloso se encuentra normal o disminuido, pero se halla afectada la perfusión fetal, con menor extracción de oxígeno de la placenta, lo cual puede asociarse con hipoxia fetal aun con niveles de oxígeno placentario superiores a los normales.

La PE aislada no produce alteraciones placentarias de importancia, pero se debe monitorear cuidadosamente el crecimiento fetal ya que la presencia de RCIU puede alterar marcadamente la morfología de la placenta. Se ha postulado la existencia de otros factores, además de la hipoxia uteroplacentaria, con escaso efecto en casos de PE pero de gran impacto en presencia de RCIU. Los factores dependientes del oxígeno cumplen un papel crucial en la regulación del desarrollo vellositario y la angiogénesis, y entre los más estudiados se encuentran el factor de crecimiento vascular endotelial, el factor de crecimiento placentario y las angiopoyetinas, cuyas alteraciones parecen causar anomalías estructurales en las vellosidades placentarias. Los niveles séricos de los factores de crecimiento mencionados se han evaluado en embarazos normales y patológicos. Existe un incremento del factor de crecimiento vascular endotelial en presencia de PE asociado con una disminución del factor de crecimiento placentario, lo cual contribuiría a mantener el patrón de angiogénesis por ramificación propio de la primera mitad del embarazo.

En lo que respecta a las angiopoyetinas, su localización y función varían a lo largo del embarazo. Sin embargo, en el RCIU muestran alteraciones que podrían afectar la angiogénesis en las vellosidades intermedias y terminales, con el resultado de un desarrollo vascular anormal.

En las conclusiones, los autores expresan que la PE aislada influye poco sobre la morfología de la placenta, pero al comparar embarazos con PE sola y asociada con RCIU se encuentran marcadas diferencias. Los efectos de la PE sobre el desarrollo placentario se hacen evidentes cuando se agrega RCIU, con alteraciones en la función de la placenta y el crecimiento fetal. Se ha informado que existen mecanismos de adaptación que permitirían mantener los niveles de oxígeno, con conservación de un crecimiento fetal normal; sin embargo, cuando se presenta RCIU solo o asociado con PE, los cambios adaptativos resultan insuficientes y conducen a recién nacidos con bajo peso. Por su parte, en la PE aislada los mecanismos de compensación parecen ser suficientes o bien innecesarios, por lo que habitualmente el peso al nacer es similar al de los controles.

9 - Resultados Prometedores con la Prueba Rápida de Fibronectina Fetal

Singh T, Dow D, Noovao F, Parry E

ANZJOG 46(3):240-241, Jun 2006

Aunque la amenaza de parto pretérmino (APP) se presenta en aproximadamente un 2% de los embarazos, el 80% de esos casos llegan al término. El tratamiento habitual consiste en estudios diagnósticos (usualmente ecografía), administración de corticosteroides, drogas tocolíticas e internación. En una evaluación retrospectiva, la mayor parte de estas medidas resultan innecesarias, pero las secuelas de los nacimientos prematuros son tan significativas y tan evidentes los beneficios de los corticosteroides, que todas las pacientes con APP reciben este tratamiento.

Aunque se demostró que la evaluación de fibronectina fetal (FNF) tiene valor predictivo para trabajo de parto y parto pretérmino, la sensibilidad es de sólo 63% para nacimiento antes de las 34 semanas de gestación, mientras que tiene un valor predictivo negativo de 99.5% para parto dentro de los 7 días. Así, en presencia de un resultado negativo de la prueba de FNF se podría disminuir el número de mujeres que reciben intervenciones innecesarias.

En la mayor parte de los estudios a gran escala que se realizaron acerca de la FNF se utilizó la técnica de ELISA, la cual presenta la desventaja de ser costosa y tomar más de 24 horas para su realización. Recientemente se desarrolló un nuevo modelo de fotómetro que reduce el tiempo a 20 minutos, y los estudios que lo evaluaron muestran que es tan confiable como la prueba de ELISA. Además de la ventaja de evitar intervenciones innecesarias en presencia de una prueba negativa de FNF, un beneficio adicional es demorar la administración de corticoides hasta que pueda ser necesaria, en un momento posterior del embarazo, ya que aún no se ha establecido con certeza la seguridad de las dosis repetidas. Por otra parte, un resultado positivo permite la aplicación acertada de las medidas de tratamiento necesarias.

La técnica mencionada para la prueba rápida de FNF fue evaluada en numerosos estudios clínicos, con resultados variables. En un trabajo se compararon las tasas de internación, uso de tocolíticos y costos en mujeres evaluadas por trabajo de parto pretérmino, antes y después de la introducción de la prueba de FNF. Los datos del grupo previo a la implementación de la prueba se recolectaron en forma retrospectiva por 1 año y para la evaluación posterior la recolección fue prospectiva. Los resultados mostraron que luego de introducir la prueba rápida de FNF las intervenciones se redujeron en forma significativa, con menor número de internaciones (1.8 *versus* 1.6, $p = 0.002$), tiempo de internación (2.0 *versus* 1.6 días, $p = 0.001$) y costo por paciente (1 715 *versus* 1 457 dólares, $p < 0.001$).

En otra evaluación se observó una disminución significativa de las tasas de internación para las pacientes con prueba rápida de FNF negativa, en comparación con el resultado positivo (19% *versus* 2%, $p = 0.002$), aunque los autores no pudieron comparar datos previos y posteriores por cambio del hospital de referencia.

Durante un período de 3 meses, entre julio y septiembre de 2002, se obtuvieron consecutivamente los datos de mujeres que consultaron por APP. El estudio se realizó en el Hospital Nacional de la Mujer, en Nueva Zelanda, e incluyó pacientes elegibles para la realización de la prueba de FNF, en las cuales se la hubiera utilizado de estar disponible al momento de la consulta.

La introducción de la prueba rápida de FNF se realizó en octubre de 2002 y estuvo acompañada de una importante actividad educativa destinada a clínicos y parteras, al tiempo que se elaboraron normas para guiar el manejo de las pacientes a las cuales se les practicaría el estudio.

Una vez que el personal estuvo familiarizado con la técnica, se recolectaron los datos de todas las pacientes a las cuales se les realizó una prueba rápida de FNF durante 3 meses (septiembre a noviembre de 2003); asimismo, transcurridos 6 meses desde la introducción de la prueba, luego de que todas las pacientes evaluadas tuvieron sus partos, se obtuvieron los datos referentes a los resultados y al nacimiento.

Entre la población evaluada antes de la introducción de la prueba rápida de FNF, los criterios para su realización fueron reunidos por

11 pacientes, con embarazos de entre 27.3 y 32.6 semanas, las cuales al momento del parto tuvieron edades gestacionales de entre 30.4 y 40.2 semanas.

En el segundo período de 3 meses la prueba rápida de FNF se practicó en 9 mujeres con embarazos de entre 24.6 y 33.6 semanas, entre las cuales los resultados fueron negativos en 6 casos, mientras que 3 pruebas fueron positivas. Las edades gestacionales al nacimiento en este grupo variaron entre 30.3 y 41 semanas.

Entre las mujeres con prueba de FNF negativa los resultados mostraron una menor duración de la internación, con los consiguientes beneficios emocionales y sociales; además, los mayores costos se compensan fácilmente con la reducción en los días de internación. Por su parte, una prueba rápida positiva permitió centrar las medidas de tratamiento en esas pacientes.

En un estudio realizado previamente, las pruebas de FNF negativas se asociaron con disminución en las tasas de internación, aunque no fue posible la comparación con datos previos a la introducción de la prueba. Los autores del presente trabajo pudieron confirmar una disminución en las tasas de admisión luego de que se comenzó a utilizar la prueba rápida de FNF, y sus datos coinciden con los de otra investigación.

Este estudio es el único que mostró resultados con la recolección de datos antes y después de la introducción de la prueba, con un intervalo de alrededor de 1 año, que permitió la familiarización de los clínicos con su aplicación. El principal inconveniente del presente trabajo es el reducido número de participantes y, además, aunque pudo demostrarse una disminución en el número de días de internación, no se pudieron extraer conclusiones acerca del rendimiento de la prueba. Sin embargo, los autores expresan que los servicios de atención especializada de Nueva Zelanda han implementado la utilización de la prueba rápida de FNF y los resultados obtenidos han sido los esperados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07403004.htm

10 - Destacan la Utilidad de las Neuroimágenes para Diagnosticar Complicaciones del Embarazo y Puerperio

Zak I, Dulai H, Kish K

Radiographics 27(1):95-108, Ene 2007

Si bien las mujeres suelen referir mejoría significativa de las crisis migrañosas durante la gestación, la cefalea es el síntoma más frecuente de diversas enfermedades neurológicas en ese período o en el puerperio. Por consiguiente, la aparición de cefalea aguda debe ser evaluada minuciosamente. Lamentablemente, es habitual el retraso del diagnóstico de afecciones del sistema nervioso central (SNC), infrecuentes pero graves, debido a la renuencia a indicar estudios por imágenes a las mujeres embarazadas.

El presente artículo examina los trastornos neurológicos que se manifiestan durante la gestación y el puerperio. Se describen los hallazgos de los estudios por imágenes, característicos de las complicaciones cerebrovasculares, los trastornos neuroendocrinos y los tumores.

Durante el embarazo y el puerperio, diversos factores llevan a un estado de hipercoagulabilidad: niveles más reducidos de compuestos inhibidores de la proteína S (procoagulante), niveles aumentados de sustancias inhibidoras de la proteína C, de fibrinógeno y de los factores VII, VIII y X, así como incremento de la capacidad para neutralizar la heparina.

El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico aumenta con la edad, especialmente después de los 35 años. Algunos factores de riesgo conocidos incluyen la raza negra, el antecedente de lupus, de migraña o de transfusiones de sangre. Además, la probabilidad de sufrir un infarto isquémico es mayor en el período preparto y en el puerperio, no así durante el curso de la gestación.

Las lesiones isquémicas pueden deberse a trombosis o embolia, en cuyo caso los territorios afectados suelen corresponder a las ramas

de distribución de las principales arterias cerebrales, o pueden asociarse con hemorragia obstétrica importante, y afectar las zonas marginales de perfusión de dichos vasos.

La rotura de un aneurisma intracraneal es la causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea (HSA) durante la gestación y el puerperio, debido a las alteraciones hemodinámicas y hormonales que ocurren en dichos períodos. Se ha notificado que afecta a una de cada 10 000 gestantes, es decir que su prevalencia es 5 veces superior a aquella observada en las mujeres no embarazadas. Además, es habitual que se presente en núlparas y durante el tercer trimestre del embarazo. El tratamiento no difiere del de la HSA de etiología aneurismática en pacientes no embarazadas.

Por otra parte, la HSA causada por hipertensión arterial inducida por el embarazo es sumamente infrecuente. En tales casos, a diferencia de lo que ocurre en la HSA aneurismática, no se observa hemorragia a nivel de las cisternas basales o los ventrículos cerebrales en las neuroimágenes y tampoco se detectan lesiones vasculares en la arteriografía.

La eclampsia puede manifestarse como una encefalopatía reversible que afecta en forma característica la circulación cerebral posterior o los territorios marginales de perfusión de los vasos intracraneales. La fisiopatología de la encefalopatía eclámpsica posiblemente es multifactorial, con la participación de ciertos cambios en el endotelio, que resultarían en aumento de la permeabilidad vascular y edema vasogénico, junto con fluctuaciones en la presión arterial con grado variable de vasoespasmo y vasodilatación arteriales.

Los hallazgos en los estudios por imágenes son semejantes a los de la encefalopatía hipertensiva. En la tomografía computarizada (TC) se observan imágenes hipodensas corticales y subcorticales, en territorios posteriores, transitorias. La resonancia magnética nuclear (RMN) resulta superior al anterior método de imágenes y las lesiones se caracterizan por presentar señal de baja intensidad en las secuencias con ponderación en T₁, mientras que resultan hiperintensas con la ponderación en T₂. Los estudios con la técnica de difusión son particularmente útiles para diferenciar el edema vasogénico del citotóxico, asociado a infarto. La arteriografía mediante cateterización suele revelar vasoespasmo a nivel de los vasos de mediano y gran calibre, especialmente de la arteria basilar.

El término angiopatía cerebral puerperal define los síntomas y signos de enfermedad cerebrovascular que ocurren entre la primera y la cuarta semanas posteriores al parto en mujeres normotensas, y cuya causa es desconocida. Los autores distinguen 2 formas de presentación: idiopática y yatrogénica. La primera de ellas, también denominada angiopatía puerperal de Call-Fleming, se observa en ausencia de factores de predisposición conocidos, mientras que la segunda forma tiene lugar en algún momento del puerperio luego de la administración de bromocriptina para inhibir la lactancia, de alcaloides derivados del ergot para controlar la hemorragia posparto, o de agentes simpaticomiméticos.

Las neuroimágenes muestran típicamente la presencia de hemorragia intracerebral, con efecto de masa. Los hallazgos angiográficos consisten en estenosis reversible y aspecto de cuentas de las arterias cerebrales de pequeño y mediano calibre en la circulación anterior. La ecografía Doppler transcraneal es muy útil para controlar el efecto del tratamiento y confirmar la reversibilidad del vasoespasmo.

La trombosis venosa cerebral (TVC) es responsable del 6% de las muertes maternas. Puede ocurrir en cualquier período del embarazo o el puerperio, pero el riesgo es mayor durante las 2 primeras semanas posteriores al parto, en las mujeres jóvenes y en aquellas a quienes se realizó cesárea.

El seno longitudinal superior es afectado con más frecuencia cuando la TVC no se relaciona con septicemia, en tanto que la trombosis de los senos cavernosos y laterales suele tener etiología séptica.

En la TC se observan imágenes hiperintensas correspondientes a los senos venosos trombosados, con infarto venoso cerebral o sin él; la administración de contraste intravenoso puede revelar el característico signo del delta vacío, un defecto de llenado venoso, aunque a veces sólo a partir de los 7 días de iniciado el cuadro clínico.

La RMN posee mayor sensibilidad para detectar los cambios tempranos, definir la extensión y diagnosticar las complicaciones de la TVC. La presencia de señal de alta intensidad en los senos venosos, en todas las secuencias simultáneamente, es un signo diagnóstico

confiable. La ausencia de llenado fisiológico de los senos venosos con gadolinio es otro signo temprano característico y la venografía por RMN permite examinar el árbol venoso completo. Además, los infartos venosos no corresponden a los territorios de distribución de las arterias cerebrales.

Aunque la arteriografía invasiva no es en la actualidad necesaria para la confirmación diagnóstica puede usarse para administrar fármacos trombolíticos localmente.

La elevación progresiva de los niveles plasmáticos de prolactina tiene lugar paralelamente al aumento de tamaño de la adenohipófisis, que resulta máximo durante los primeros 3 días del puerperio; ello se relaciona con la probabilidad de hemorragia o infarto hipofisarios y la aceleración del crecimiento de los prolactinomas.

La apoplejía hipofisaria es el infarto hemorrágico agudo de un adenoma hipofisario preexistente o de una glándula con incremento de tamaño fisiológico. Ocasionalmente puede producirse HSA en proximidad de la lesión. La TC y la RMN confirman la presencia de hemorragia en una hipófisis de gran tamaño, aunque no siempre en todos los casos.

El síndrome de Sheehan consiste en el cuadro clínico de insuficiencia hipofisaria global debido a infarto glandular secundario a un episodio de hipotensión grave, que ocurre en relación con el parto. Frecuentemente, las neuroimágenes revelan el signo de la silla turca vacía, parcial o total.

La hipofisitis linfocitaria (adenohipofisitis) es una enfermedad inflamatoria infrecuente, posiblemente autoinmunitaria, que afecta al lóbulo anterior de la glándula y puede manifestarse en mujeres jóvenes durante el período periparto.

En los estudios por imágenes se observa aumento de tamaño de la hipófisis, que suele extenderse a la región supraselar. El aspecto de la glándula es variable en las secuencias de la RMN; en la mayoría de las pacientes se constata refuerzo hipofisario temprano y homogéneo al administrar el agente de contraste, pero en ningún caso hemorragia. No existen características que permitan distinguir la hipofisitis del adenoma hipofisario.

Luego de la recuperación, espontánea o con el tratamiento con corticoesteroides, la glándula se reduce de tamaño y puede apreciarse el signo de la silla turca vacía.

El prolactinoma es el tumor hipofisario más frecuente que ocurre durante el embarazo y su crecimiento es estimulado por la elevación de los niveles de estrógenos. Sin embargo, la aparición de síntomas es más habitual en el caso de los macroadenomas que en el de los microadenomas.

El seguimiento clínico de las pacientes presenta dificultades importantes ya que los valores de prolactina varían de modo significativo. Es habitual examinar el campo visual en forma seriada y emplear la RMN de alta resolución sin administración de gadolinio.

Con respecto a los tumores primarios intracraneales se ha observado aumento de tamaño de los meningiomas durante la gestación, que se revierte luego del parto. Aproximadamente el 70% de esas neoplasias expresan receptores para progesterona y 30% lo hace para estrógenos, lo cual sugiere que la primera hormona influye sobre el crecimiento tumoral.

Existen también algunos informes acerca de la progresión de otras neoplasias.

La metástasis cerebral puede constituir la forma de presentación del cáncer de mama o del coriocarcinoma durante el embarazo o el puerperio. El diagnóstico del carcinoma de mama suele realizarse en estadios más avanzados en las gestantes que en las mujeres no embarazadas. Por su parte, el coriocarcinoma gestacional puede manifestarse inicialmente con hemorragia intracerebral.

En conclusión, durante el embarazo y el puerperio se presentan una variedad de enfermedades neurológicas, que es posible diagnosticar con el auxilio de los métodos por imágenes. Algunas afecciones son específicas de dichos períodos, como la eclampsia, mientras que otras se observan en la población general y su frecuencia aumenta en el curso de la gestación, por ejemplo, la TVC.

El conocimiento de estas complicaciones es fundamental para el diagnóstico diferencial oportuno de los cuadros neurológicos que se presentan en las gestantes y las puérperas. La venografía por TC o RMN puede confirmar la presencia de TVC de manera no invasiva y las imágenes de RMN de alta resolución permiten detectar alteraciones hipofisarias, sin necesidad de administrar sustancia de contraste.

El uso temprano de neuroimágenes puede evitar los habituales retrasos en el diagnóstico y permitir, incluso, salvar la vida de las pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07403010.htm

11 - La Detección de Hipermetilación del ADN Parece ser una de las Mejores Alternativas para la Detección de Cáncer Cervical

Nijhuis E, Reesink-Peters N, Wisman G y colaboradores

Cellular Oncology 28(5-6):233-246, 2006

Se sabe que la infección persistente por el papilomavirus humano (HPV) ejerce un papel esencial en la aparición del cáncer cervical (CC), una causa importante de muerte en todo el mundo. En la actualidad, el rastreo del CC consiste en el estudio citomorfológico del extendido cervical que, sin embargo, se asocia con un índice alto de resultados falsos positivos y negativos. Es por ello que se introdujeron nuevos procedimientos destinados a incrementar la especificidad.

El riesgo de CC a lo largo de la vida oscila entre el 0.4% en Israel y el 5.3% en Colombia. Asimismo, cada año numerosas mujeres son sometidas a tratamiento quirúrgico por la detección de lesiones premalignas, especialmente en países en los cuales se implementan programas rutinarios de rastreo. El CC evoluciona a partir de dichas lesiones: neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Se estima que entre un 20% y un 45% de las CIN grado II/III evoluciona a CC en el transcurso de 10 a 15 años, en ausencia de tratamiento.

Los estudios epidemiológicos y experimentales sugirieron la participación del HPV en este tumor; con raras excepciones, la infección parece ser una causa obligada en la aparición de la neoplasia. En otras palabras, la información en conjunto sugiere que no hay CC en ausencia de infección. En el tracto genital se identificaron más de 35 serotipos de HPV; 18 de ellos se asocian indudablemente con el CC. La expresión de las proteínas virales E6 y E7 es esencial en el proceso de la carcinogénesis; dichas proteínas aumentan la degradación de dos proteínas celulares regulatorias, la p53 y la pRB.

En la mayoría de los países, del 46% al 63% de los CC se asocia con infección por HPV 16. El HPV 18, el HPV 45 y el HPV 31 le siguen en frecuencia. Debido a que no todas las mujeres infectadas presentan CC, otros factores virales y del huésped contribuyen, sin duda, en el proceso tumoral.

El estudio citomorfológico de los extendidos cervicales representa la forma más común de rastreo de CC y de lesiones premalignas. Los extendidos se clasifican según un esquema modificado de Papanicolaou (Pap/CISOE-A) o con la clasificación de Bethesda. La introducción de programas nacionales de pesquisa se asoció con una reducción sustancial de la incidencia de CC pero se cuestiona si en términos de mortalidad por cáncer se produjo la misma mejoría. Sin embargo, una evaluación reciente realizado en el Reino Unido reveló que la incorporación de programas preventivos evitó una epidemia de muertes atribuibles al CC. Como se mencionó, una de las principales desventajas de este procedimiento es el alto índice de falsos positivos y negativos, situación que genera la solicitud innecesaria de otras pruebas diagnósticas o retraso diagnóstico, respectivamente. De hecho, se estima que alrededor del 14% de los extendidos cervicales se clasifica como anormal sin que realmente exista cáncer o lesión premaligna. Por su parte, la frecuencia de falsos negativos puede ser de hasta un 50%, un problema importante si se tiene en cuenta que la CIN de alto grado o el CC microinvasivo tienen un índice de curación cercano al 100% cuando se tratan correctamente. Otra de las desventajas del procedimiento es la incomodidad que genera en las mujeres y se observó que la mitad de las neoplasias surge en pacientes que no fueron estudiadas. La toma de la muestra por la propia paciente se sugirió como una alternativa para reducir este obstáculo pero esta opción parece tener una eficacia menor.

Para el Pap automatizado se utilizan fotografías digitales que se obtienen a partir de los extendidos convencionales. Las imágenes

pueden ser evaluadas con un abordaje computarizado que se asocia con mayor seguridad. En la detección de CIN II/III o de CC, este abordaje se acompaña de mayor especificidad y de una sensibilidad similar a la del Pap. No obstante, el costo elevado limita su aplicabilidad masiva. Además, todavía no se estableció con certeza si los beneficios son suficientes como para justificar el incremento en el costo sanitario. Es posible que en el futuro estas técnicas sean cada vez menos costosas y por lo tanto más útiles.

En la citología en medio líquido, también denominada prueba en capa fina, las células cervicales se obtienen del cuello uterino con un dispositivo plástico. La muestra se pasa rápidamente a un vial con un conservante líquido. Las células se disgregan mecánicamente en medio líquido antes de que se las transfiera (como monocapa) a un portaobjetos. En el Pap tradicional, señalan los autores, la muestra se obtiene por raspado del cuello y el material se transfiere directamente al portaobjetos y se fija. Es posible que esta modificación reduzca el riesgo de secado de las células; además, permite eliminar sangre y restos tisulares antes del estudio. A partir de una única muestra pueden evaluarse varios preparados y el material restante puede utilizarse para otros procedimientos diagnósticos. Una comparación del Pap tradicional con la citología en medio líquido mostró resultados concordantes en el 97% de los casos. La sensibilidad para CIN II o de mayor gravedad es del 99% con ambas técnicas; el Pap tradicional se acompaña de una especificidad del 64% mientras que este nuevo procedimiento tiene una especificidad del 69%. Un estudio multicéntrico de rastreo mostró que la citología en medio líquido se asocia con resultados más satisfactorios en comparación con la citología tradicional. En cambio, un amplio estudio aleatorizado en casi 2 000 mujeres reveló que cuando el Pap convencional incluye la remoción de moco y de restos celulares es más útil que esta nueva opción. Asimismo, la correlación entre el diagnóstico citológico e histológico también sería superior con el Pap común; por el contrario, en la detección de adenocarcinoma *in situ*, la citología en medio líquido sería más eficaz. Este último procedimiento es más costoso que la citología tradicional de manera tal que su uso masivo sólo se justifica en el caso de que los resultados sean francamente superiores, una situación que por ahora no ha sido demostrada con firmeza. De hecho, aunque parece ser una técnica más sensible no permitiría disminuir la incidencia y la mortalidad por lesiones cervicales invasivas. En opinión de los autores deben hacerse más esfuerzos para reducir los costos de este nuevo procedimiento, por ejemplo, mediante el uso de otros conservantes.

Las células con displasia tienen mayor persistencia en el ciclo celular en comparación con las células epiteliales normales que salen del ciclo celular durante la maduración y diferenciación. El antígeno Ki-67 es un marcador de proliferación que se expresa en la fase tardía G1, S y G2M pero no durante G0. La fijación del Ki-67 con el anticuerpo MIB1 se relaciona fuertemente con la gravedad de la lesión cervical y con la infección por HPV. Además, su detección permite predecir qué lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado tienen mayor probabilidad de evolucionar. La detección del Ki-67 también sería de utilidad en enfermas con anomalías sutiles en el Pap. La marcación del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), una proteína esencial para la síntesis de ADN, es de ayuda en la identificación de lesiones escamosas. Su positividad se asocia con mayor gravedad de las lesiones intraepiteliales escamosas. La identificación simultánea del Ki67 y del PCNA en los Pap puede ayudar a distinguir CIN de alto grado del epitelio cervical atrófico. La marcación de otras moléculas involucradas en el inicio de la replicación del ADN (Cdc6 y Mcm5) se asocia con mayor gravedad de las lesiones CIN; además, la relación entre la intensidad de fijación del Mcm5 y la gravedad de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado es independiente de la infección por HPV, de manera tal que podría ser un marcador útil para la detección de displasia cervical en mujeres con infección o sin ella. No obstante, añaden los autores, estos marcadores de replicación del ADN también pueden detectar fases inmaduras de metaplasia escamosa y, por ende, dar resultados falsos positivos. La utilidad del Cdc6 y del Mcm5 debe evaluarse en estudios a mayor escala.

El p16^{INK4A} es un inhibidor de ciclinas dependiente de quinasas que se acumula en las células infectadas por HPV; su búsqueda mejoraría la interpretación de la magnitud de la anomalía de la lesión.

La aneuploidía se asoció con la gravedad de la neoplasia; en un estudio, este hallazgo se encontró en el 78% de los extendidos

obtenidos de lesiones CIN de alto grado y en el 21% de las muestras de CIN I. Se sugirió que las células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) con aneuploidía y con infección por HPV representan lesiones biológicamente similares a las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, con probabilidad de progresión. En un estudio reciente se identificó aneuploidía en el 93% de las pacientes con CIN III, en el 83% de las enfermas con CIN II y en el 67% de las mujeres con CIN I confirmada por histología. En resumen, la determinación de aneuploidía y la marcación de Ki-67, p16^{INK4A}, PCNA, Mcm5 y Cdc6 serían de mayor utilidad cuando se las combina con el Pap tradicional.

Se estima que el riesgo de infección por HPV, a lo largo de la vida, es del 80%. En el 5% de los casos se asocia con la aparición de verrugas genitales; en el 35%, con extendidos cervicales anormales; en el 25%, con CIN y en menos del 1% con CC invasivo. Por lo tanto, se sugirió que su detección podría elevar la seguridad del rastreo. La información en conjunto sugiere que la búsqueda del HPV por PCR se asocia con una sensibilidad del 90%, pero las mujeres sin displasia también pueden tener infección. El porcentaje de mujeres con infección y con extendidos cervicales normales varía desde un 5% en Europa hasta un 26% en el África subsahariana. En virtud de su baja especificidad, la búsqueda exclusiva del HPV no mejora el rendimiento del rastreo. En cambio, sería de gran ayuda en casos particulares (por ejemplo, en pacientes con anomalías dudosas). Las pacientes con ASCUS y sin infección no requieren más estudios ya que rara vez presentarán lesión intraepitelial de alto grado o CC. Por su parte, la búsqueda del virus en combinación con la citología permite definir el grupo de mujeres en las que los estudios pueden hacerse con mayores intervalos. Las enfermas sin infección y con citología normal tienen muy baja probabilidad de presentar CC en los 10 años siguientes. Otro grupo que podría beneficiarse incluye a las mujeres de más de 35 años, en quienes la prueba para identificar HPV es más específica ya que la infección es menos frecuente en este grupo etario; la presencia de HPV sugiere infección persistente. En mujeres con anomalías citológicas, la persistencia del HPV se relaciona fuertemente con la progresión a lesión intraepitelial escamosa de alto grado y CC. En los Estados Unidos recientemente se aprobó una técnica que permite la detección de 13 tipos oncogénicos del HPV en el rastreo de mujeres de más de 30 años.

En resumen, la búsqueda del HPV con propósitos diagnósticos se asocia con baja especificidad por la elevada frecuencia de infección sin displasia, de modo tal que el estudio debería limitarse a pacientes particulares. Se requiere más investigación para establecer con precisión la utilidad de incorporar la búsqueda de ADN viral en los programas de rastreo. Además, también deben ser tenidas en cuenta las consecuencias psicológicas sobre la enferma.

Debido a que la infección por HPV no siempre se asocia con CC es necesario considerar otras alteraciones genéticas, posiblemente involucradas en la aparición de cáncer. Los oncogenes pueden inducir malignidad al ser activados mientras que los genes supresores de tumores por lo general se inactivan en el proceso de transformación maligna. Para detectar pérdida de heterocigosidad (LOH), el ADN del tejido tumoral se compara con el ADN normal del mismo individuo mediante análisis de microsatélite con PCR. Muchos microsatélites marcadores son altamente polimórficos y pueden ser útiles en el proceso de discriminación. En las neoplasias cervicales se detectó LOH en diversos cromosomas pero su significado aún no se conoce con precisión. La frecuencia de LOH en lesiones premalignas aumenta con la gravedad y se relaciona con la presencia de ADN del HPV.

La telomerasa es una enzima nuclear que permite la síntesis de secuencias de nucleótidos repetidos que se pierden de los extremos teloméricos de los cromosomas en cada ciclo de replicación. Diversos estudios revelaron que la mayoría de las células malignas se caracterizan por la mayor actividad de esta enzima. La actividad de la telomerasa se asocia con la gravedad del CC, pero la sensibilidad y especificidad de esta técnica no son adecuadas como para su incorporación en el rastreo primario.

La metilación del ADN estaría involucrada en la estabilidad genética de las células, en el mantenimiento de la integridad del ADN y en facilitar la organización del genoma en regiones activas e inactivas. En la última década se comprobó que los patrones anormales de metilación son hallazgos moleculares en tumores y se sugirió que la metilación excesiva de genes supresores de tumores es un paso

temprano en la carcinogénesis de varios tumores. Gracias a las diferencias en las secuencias CpG, blancos de la metilación, se pudieron diseñar cebadores específicos para el análisis de PCR que permite diferenciar ADN metilado de ADN no metilado. La metilación del ADN se empleó para identificar nuevos marcadores en varios tipos tumorales. Asimismo, el análisis de hipermetilación de promotores permitió detectar varios marcadores específicamente transformados en el CC. La PCR cuantitativa es más sensible que la PCR tradicional. Un estudio demostró que la hipermetilación excesiva de cualquier combinación específica de 4 genes particulares se asocia con una sensibilidad del 89.3% y con una especificidad del 100%. En resumen, añaden los autores, este abordaje parece muy promisorio para la detección de CC y de otras neoplasias.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07403009.htm

12 - La Sección de los Nervios Uterinos y los Tratamientos con Hormonas son Relativamente Útiles para Aliviar el Dolor por Endometriosis

Ozawa Y, Murakami T, Tsuji I

Tohoku Journal of Experimental Medicine 210(3):175-188, Nov 2006

Se denomina endometriosis (EM) a la presencia de tejido endometrial ectópico fuera del útero, el cual se encuentra comúnmente en el peritoneo pelviano o en el ovario. Se presenta en 7% a 10% de las mujeres de la población general, en el 50% de las posmenopáusicas, en 38% de las que son infértiles y en 71% a 87% de aquellas que padecen dolores pelvianos. La enfermedad se asocia con dismenorrea, dolor pelviano crónico e infertilidad. La laparoscopia es el recurso diagnóstico más importante para la EM. La extensión de la enfermedad se expresa mediante un puntaje establecido en 1985 por la sociedad científica norteamericana dedicada a la fertilidad y cuya gradación en estadios es: EM mínima, leve, moderada y grave.

La EM es causa frecuente de morbilidad en mujeres en edad reproductiva. Para esta población es necesaria la cirugía conservadora que no dañe en forma permanente los órganos de la reproducción. La cirugía laparoscópica es el tratamiento estándar para las mujeres embarazadas con EM, ya que las drogas que se emplean en la actualidad interrumpen el ciclo normal de producción de las hormonas ováricas, lo cual resultaría en una situación que si bien podría controlar en parte la endometriosis, no permitiría a la vez la progresión del embarazo. La terapéutica farmacológica actual incluye un andrógeno débil, el danazol, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y los anticonceptivos orales (AO). Los autores de este trabajo se propusieron discutir los beneficios e inconvenientes tanto de los tratamientos farmacológicos como quirúrgicos.

Se trató de un metanálisis de artículos publicados entre 1964 y 2006 que emplearan términos en idioma inglés cuya traducción al castellano fuera endometriosis, ensayo aleatorizado y ensayo clínico. Se agregaron, además, los artículos redactados sobre la base de estudios de casos y controles, así como los descriptivos y de cohortes. En cada publicación se tomó en cuenta el tipo de intervención (farmacológica y/o quirúrgica), los resultados (mejoría del dolor), el tipo de estudio (aleatorizado y controlado, de cohortes, de casos y controles, descriptivo), el criterio de exclusión (terapia *add-back* en casos de terapéutica con fármacos e histerectomía u ooforectomía bilateral en caso de cirugía).

Los autores consideraron 2 estudios controlados y aleatorizados de tratamiento laparoscópico, uno de ellos a doble ciego, y 2 estudios de cohortes, los cuales permitieron comparar la resección con láser más la ablación de los nervios uterinos con la laparoscopia sola en casos de dolor asociado con EM mínima a moderada. Tres meses después de la cirugía no hubo alivio significativo del dolor: 56% de mejoría en el grupo láser contra 48% en el grupo laparoscópico sin

intervención sobre los nervios. Pero a los 6 meses la diferencia ya se hizo importante (65% vs. 22.6%) y la mejoría se mantuvo en el 90% de las mujeres que respondieron inicialmente.

En los estudios de cohortes los síntomas dolorosos experimentaron recurrencia en el 73.7% de las pacientes, pero en el seguimiento a largo plazo la mejoría se mantuvo en 55.3%, en tanto el restante 44.7% continuó experimentando dolor y 8 mujeres requirieron histerectomía. En resumen, para los autores, la cirugía laparoscópica, incluida la ablación laparoscópica de los nervios uterinos, parece ser un método efectivo para aliviar el dolor asociado a la EM:

Los investigadores no pudieron identificar estudios epidemiológicos referidos a los AO que satisficieran los criterios de elegibilidad propuestos. En la década del 50, los estudios descriptivos sugerían que la inducción de un seudoebarazo podría ser efectiva. En efecto, 7 de cada 10 pacientes que habían recibido estrógenos y progesterona durante 3 meses experimentaron alivio de la dismenorrea y la dispareunia. Además, en 4 de 5 pacientes medicadas de igual forma durante 7-10 meses se observó también alivio de los síntomas. En el caso de los análogos de la GnRH comparados con placebo, los primeros redujeron significativamente la dismenorrea, el dolor pelviano, la dispareunia y la induración de la pelvis, aunque los autores llaman la atención sobre el hecho de que ninguna de las publicaciones consultadas hacía referencia a seguimientos mayores de 12 meses. Los estudios que compararon danazol o medroxiprogesterona con placebo también demostraron la efectividad de estas drogas; no obstante, el seguimiento fue también de duración breve. Se analizaron además estudios referidos a tratamientos farmacológicos combinados y comparativos entre drogas, pero los autores manifiestan no poder obtener conclusiones a partir de ellos.

Cuando se analizaron estudios aleatorizados y controlados se comprobó la superioridad de los análogos de la GnRH en comparación con el danazol.

Otro aspecto importante del trabajo es el estudio de los tratamientos combinados de cirugía y fármacos suministrados en el posoperatorio. El tratamiento de 6 meses con análogos de la GnRH difirió significativamente la recurrencia del dolor después de cirugía conservadora en pacientes con EM mínima a grave. En forma similar, si bien la administración de danazol durante 3 meses no produjo reducción significativa del dolor posoperatorio, la prolongación a 6 meses disminuyó la incidencia de dolor recurrente asociado con EM.

El tratamiento quirúrgico alivia efectivamente el dolor asociado con la EM, en comparación con el tratamiento expectante. Sin embargo, el 44.7% de las pacientes continuaron con síntomas luego de la cirugía. La ablación laparoscópica con láser de los nervios uterinos es un tratamiento estándar para mujeres embarazadas con EM. Resulta un procedimiento difícil en casos en los cuales los límites entre el tejido endometrial y la corteza ovárica no están muy definidos. A pesar de que la enfermedad residual o las recurrencias pueden producir síntomas después de la cirugía conservadora, el tratamiento quirúrgico es aún la principal opción terapéutica.

Los tratamientos farmacológicos alivian el dolor asociado con la EM; sin embargo, no existen pruebas suficientes como para establecer los efectos a largo plazo. Se cuenta asimismo con escasos datos para evaluar la efectividad del tratamiento farmacológico posoperatorio.

Los análogos de la GnRH y el danazol no demostraron tendencias claras en lo que se refiere a la respectiva efectividad de ambas drogas. Debido a que los efectos adversos de ambas sustancias son diferentes, los autores interpretan que ese hecho pudo haber influido para que se eligiera una u otra.

Por lo antedicho, no pudieron obtener conclusiones que fundamentaran una prescripción farmacológica para la EM. Por ello intentaron tomar contacto con quienes elaboraron los trabajos que sirvieron de base para el metanálisis. De 34 cartas remitidas, solamente 7 fueron respondidas y ninguna de ellas aportó nueva información que tuviera cierto valor adicional para mejorar los datos con que ya se contaba.

A pesar de que tanto la cirugía como los tratamientos farmacológicos son efectivos para aliviar el dolor asociado con la EM, la tasa de recurrencia continúa siendo de magnitud significativa, y su manejo adecuado, satisfactorio y electivo aún no está definido.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07403011.htm