

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.

9 - Actualización sobre Anticuerpos Monoclonales para el Tratamiento del Cáncer de Mama

Zielinski C

European Journal of Cancer Supplements 4(13):23-26, Nov 2006

En los últimos años se produjeron avances sorprendentes en el campo de la biología respecto del tratamiento del cáncer (tratamiento biológico dirigido). Sin embargo, este tipo de terapia se utilizó para el tratamiento de la hipertensión por más de 20 años con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Este esquema terapéutico es nuevo en oncología, como lo demuestra la introducción reciente del trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama.

En el año 2000 se introdujo el concepto de rasgos celulares para las diferentes clases de cánceres humanos. Las características de crecimiento de las células cancerosas eran conocidas (evasión de apoptosis, potencial replicativo continuo, invasión angiogénica y estromal con aparición de metástasis). La introducción del imatinib, inhibidor de la tirosinquinasa *bcr/abl*, representó un cambio en el paradigma de tratamiento al demostrar la eficacia de la terapia dirigida en enfermedades que dependen principalmente de sus conductas biológicas.

El mayor conocimiento acerca de los mecanismos de crecimiento de las células malignas adquirido en la actualidad incrementó las opciones terapéuticas: receptores plasmáticos y de membrana de ligandos desconocidos, receptores de la tirosinquinasa, mutaciones genéticas que modifican la apoptosis y mecanismos involucrados en la angiogénesis.

Cuando el estrógeno interactúa con su receptor inhibe la apoptosis, modifica el ciclo celular y determina la proliferación celular. Existen por lo menos 2 mecanismos moleculares involucrados en la interacción del estrógeno con su receptor en la célula tumoral: por un lado, la vía Ras-/Raf-, MAPK y PI3-quinasa y, por otro, la interacción del factor de crecimiento epidérmico (FCE) con su receptor (RFCE). Estos mecanismos podrían explicar la evasión de la inhibición del estrógeno con su receptor mediante tamoxifeno y otras drogas afines.

Las proteinquinas en el cáncer pueden modificarse de varias maneras; por ejemplo, la sobreexpresión de receptores de factor de crecimiento, la sobreproducción de los factores de crecimiento y la alteración en los niveles o las funciones de las proteinquinas.

Las únicas drogas que han cambiado los paradigmas de tratamiento son trastuzumab (anticuerpos antirreceptores de factor de crecimiento), cetuximab y bevacizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular).

Los receptores de la familia de FCE son ejemplos ideales de un tratamiento dirigido principalmente a *erb1* y *erb2*. La familia tiene 4 receptores que difieren en la disponibilidad de ligandos y receptores de tirosinquinasas. Sólo se conocen muchos ligandos para *erb1* y *erb3* tiene ligando pero no tirosinquinasa activa.

Los anticuerpos dirigidos contra los receptores *erbB1* y *erbB2* (trastuzumab) conducen a la apoptosis y detención del ciclo celular en G1. Además, inducen un proceso inmune mediado por anticuerpos o complemento que depende de la citotoxicidad. Se ha identificado el sitio de unión del trastuzumab en el epítopo HER-2/*neu*, del que se conoce su eficacia, dado que reduce el 50% de las recaídas y mejora la supervivencia en aquellos tumores mamarios con sobreexpresión de HER-2/*neu*.

Los beneficios encontrados con estos anticuerpos monoclonales demuestran la importancia del tratamiento dirigido. Para que sea eficaz se requiere la presencia del objetivo seleccionado en el tratamiento dirigido y que éste desempeñe un papel decisivo en la proliferación celular. Los objetivos deben ser evaluados en estudios preclínicos.

La interacción del RFCE con *erbB1* activa ambas vías (Ras/Raf y MAPK y P13K/Akt) y conduce a la cascada de señalización intracelular y activación de todos los procedimientos necesarios para el crecimiento tumoral. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor del FCE, bloquea la señalización e inhibe todos los pasos necesarios para el crecimiento tumoral. Los beneficios de este tratamiento también se observaron en pacientes con cáncer de colon refractario.

El gefitinib fue el primer inhibidor de la tirosinquinasa de *erbB1* que se utiliza en el tratamiento del cáncer pulmonar de células pequeñas. Erlotinib es otro agente con eficacia demostrada para demorar la progresión del cáncer pulmonar de células pequeñas luego de la quimioterapia. Sin embargo, la asociación de este anticuerpo monoclonal con tratamiento basado en platino no ofreció ventajas sobre la terapia con platino sola en ensayos controlados. Estos hallazgos sugieren una selección inapropiada de pacientes y demuestran la necesidad de optimizar la identificación del objetivo terapéutico. Actualmente hay ensayos que evalúan nuevos anticuerpos anti-RFCE e inhibidores de la tirosinquinasa como lapatinib, que es un inhibidor de la tirosinquinasa de *erbB1* y *erbB2*, con buena actividad en pacientes con cáncer de mama y metástasis tratados previamente con trastuzumab.

Otro factor importante a considerar en el tratamiento biológico dirigido es el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE), principal mediador en la angiogénesis. Los posibles esquemas son la inhibición del FCVE con anticuerpos monoclonales como bevacizumab y la activación de la síntesis de FCVE. La utilidad del bevacizumab ha sido demostrada en pacientes con cáncer colorrectal, cuya supervivencia aumentó significativamente cuando este anticuerpo monoclonal se agregó al tratamiento con quimioterapia convencional. La terapia con paclitaxel y bevacizumab prolongó significativamente la supervivencia y aumentó el índice de respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de mama avanzado en comparación con paclitaxel solo. Por último, los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas también fueron beneficiados con este anticuerpo monoclonal.

Actualmente existen drogas dirigidas para actuar simultáneamente en múltiples vías; por ejemplo, enzastaurina, un inhibidor de la señalización de PKC-beta y P13K/Akt. En modelos preclínicos realizados en pacientes con cáncer de colon demostró tener actividad antiangiogénica y antitumoral. Además, induce apoptosis de las células humanas tumorales e inhibe la proliferación celular.

La presente revisión ha destacado la diversidad y gran potencial que ofrecen las terapias dirigidas. Los desafíos que quedan por resolverse incluyen determinar el número óptimo de objetivos inhibidos en pacientes con enfermedades malignas y encontrar marcadores indirectos de respuesta terapéutica en lugar de las evaluaciones clínicas clásicas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07319031.htm

10 - Presentan un Informe Estadístico Acerca de Drogas en Epilepsia y Embarazo

Chang T, Lai C, Chen C y colaboradores

Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 46(1):47-49, Ene 2007

Durante largo tiempo se ha mantenido sin resolver el tema de la seguridad de las drogas antiepilépticas (DAE) en el embarazo. Las mujeres afectadas por epilepsia representan sólo el 1% de la pobla-

ción, tienden a presentar menores tasas de fertilidad y pertenecen, por lo general, a las clases socioeconómicas menos favorecidas. Estos factores contribuyen a que las conclusiones de las investigaciones se vean limitadas habitualmente por el bajo poder estadístico y el pequeño tamaño de las muestras. Se ha intentado superar este escollo por medio de la evaluación conjunta de datos de numerosos registros de embarazadas con epilepsia, lo que permite obtener una visión más amplia de este problema.

En el año 2004 se inició oficialmente el *Taiwanese Registry of Epilepsy and Pregnancy* (TREP), cuyos datos se integraron al EURAP, un registro internacional de DAE y embarazo, de origen europeo. En el presente artículo, los autores presentan la estadística descriptiva de los primeros 2 años del registro de Taiwán, además de las discusiones relevantes al respecto.

Los datos presentados se obtuvieron de las pacientes reclutadas entre mayo de 2004 y enero de 2006, y fueron ingresados en la base de datos central del TREP, manejada por las sociedades taiwanesas de epilepsia y de perinatología. La información se recolectó bajo un formato basado en los 5 cuestionarios del EURAP (A-E), con adaptaciones a los requerimientos locales; el cuestionario A fue completado tan pronto como se confirmó el embarazo, el B se llenó a las 14 a 24 semanas, el C a las 24 a 28 semanas, el D al nacimiento y el E transcurrido un año de éste. Se ofreció al público una línea abierta para preguntas generales, educación para la salud y recolección de datos. La información fue recabada por una enfermera investigadora mediante entrevistas personales, telefónicas o por revisión de historias clínicas. La referencia de las pacientes fue realizada por sus médicos, o bien por ellas mismas por la línea de ayuda telefónica. Una vez obtenido el consentimiento correspondiente, los datos de las pacientes fueron incluidos en la base de datos del EURAP por medio de un programa específico; asimismo, se sometieron a análisis estadístico descriptivo general los datos reunidos en el TREP.

En el período evaluado se registraron en la base de datos central 43 embarazos únicos (14 en 2004 y 29 en 2005), correspondientes a 41 mujeres, sin encontrarse casos de gestaciones múltiples en esta serie. Todas completaron el cuestionario A, el B fue llenado en 40 casos, en 34 casos el cuestionario C, el D en 27 y el E en 8 embarazos. La referencia había sido efectuada por el médico en 36/43 casos (83.72%), y se trató de autorreferencia en 7/43 embarazos (16.28%).

En 39 de las 43 embarazadas se habían utilizado DAE: una droga única en 28/39 casos (71.79%), 2 DAE en 9 pacientes (9/39, 23.08%) y 2 embarazadas (2/39, 5.13%) habían requerido 3 DAE. En 3 casos (3/43, 6.98%) no fue especificado el uso de DAE y 1 paciente (1/43, 2.33%) la había interrumpido antes del embarazo.

La carbamazepina fue la DAE más utilizada (19/39, 48.72%), seguida por la fenitoína (8/39, 20.51%), lamotrigina (7/39, 17.9%), valproato de sodio (7/39, 17.95%), topiramato (5/39, 12.82%) y fenobarbital (3/39, 7.69%).

Se produjeron 27 nacimientos, de los cuales 15 fueron partos vaginales (15/27, 55.56%) y 12 fueron por cesárea (12/27, 44.44%), con una tasa de partos prematuros de 7.41% (2/27), uno de 34 y el otro de 35 semanas. En 3 casos, la operación cesárea se decidió por distrés fetal (3/27, 11.11%), y por presentación pelviana en una paciente (1/27, 3.7%); asimismo, se presentó un ataque de epilepsia en la sala de recuperación posoperatoria en una paciente recién sometida a cesárea (1/27, 3.7%), sin informarse otras complicaciones maternas significativas. Se comprobó un caso de malformaciones fetales (1/27, 3.70%) en una madre que tomaba valproato de sodio y fenitoína, cuyo recién nacido, de bajo peso para la edad gestacional, presentaba polidactilia preaxial en mano izquierda asociada con inserción baja del pulgar de la mano derecha, polidactilia posaxial en el pie derecho, pies en mecedora, aracnodactilia, craneosinostosis de las suturas coronal y metópica, microcefalia y trigonocefalia.

Fueron primigestas 35 de las embarazadas registradas (35/43, 81.40%), las restantes pacientes habían tenido en total 11 niños en gestaciones previas sin antecedentes de malformaciones en ningún caso. En la base de datos se registraron 3 embarazos finalizados en muerte fetal a las 12 semanas, además de constatarse dos embarazos en una misma paciente medicada con carbamazepina, pero sin especificaciones sobre DAE en la gestación previa.

Para la fecha esperada de parto, el promedio de edad materna fue de 28.50 años, con un desvío estándar (DE) de 3.87 años. El

promedio de peso al nacimiento en los niños de término resultó 2 925.07 g, con DE de 439 g.

En las mujeres con epilepsia que eligen quedar embarazadas, la teratogenicidad es una preocupación principal. Además, se considera que presentan un aumento de la incidencia de complicaciones del embarazo. Sin embargo, informes publicados indican que si bien crecen las tasas de hipertensión sin proteinuria, inducción al parto y malformaciones cardiovasculares fetales, otras complicaciones del embarazo y parto, o neonatales, no difieren de las observadas en ausencia de epilepsia. Así, se considera que con una atención prenatal adecuada, las embarazadas epilépticas no presentan un riesgo aumentado de complicaciones obstétricas. Algunos autores no detectaron diferencias significativas en las complicaciones del embarazo y parto, o en el tipo de parto, al comparar mujeres con epilepsia y sin ella, salvo para las anomalías de rotación en el canal de parto. Los datos presentados en este informe son preliminares, pero no mostraron aumento en las tasas de malformaciones mayores o de complicaciones del embarazo.

Entre los 27 nacimientos simples registrados, se constató un solo caso de malformaciones en una paciente medicada con fenitoína y valproato de sodio, antes y durante el embarazo, con exposición al riesgo de presentar los síndromes fetales para ambas DAE. Esta paciente recibió la prescripción de ácido fólico tardíamente y no tuvo un buen cumplimiento del control prenatal, lo que fue atribuido por los autores a su bajo nivel socioeconómico. Se ha sugerido que las pacientes epilépticas medicadas con valproato deberían planificar el embarazo a fin de minimizar los mayores riesgos de malformaciones fetales y retraso del desarrollo asociados con esta DAE. Por otra parte, no se ha demostrado que el uso de fenitoína en el embarazo se asocie con aumento del riesgo de malformaciones, ya sea indicada como monodroga como asociada con otras DAE distintas del valproato. En el caso mencionado, los hallazgos sugieren que tanto el valproato como la fenitoína pueden haber contribuido en el fenotipo del recién nacido afectado.

El menor riesgo de malformaciones congénitas mayores asociado con DAE es el de la carbamazepina utilizada en monoterapia; la cual era recibida por 13 de las embarazadas medicadas incluidas en el registro (13/39, 33.33%).

Un trabajo realizado en Islandia informó que las embarazadas con epilepsia tuvieron un aumento de 2 veces en la tasa de cesáreas, sin mostrar mayor incidencia de eventos adversos durante el embarazo, comparadas con la población general; esto concuerda con las observaciones presentadas por los autores, con una tasa de cesáreas del 44.44%. Estas observaciones sugieren que la decisión de realizar una cesárea en estas pacientes no estaría limitada a indicaciones obstétricas, lo que deberá ser mejor analizado en futuros trabajos, en opinión de los autores.

La estadística descriptiva preliminar del TREP presentada en este informe, permite contar con una representación general y resulta útil como herramienta de auditoría para la práctica clínica aplicada en Taiwán en la atención de mujeres embarazadas con epilepsia. La continuidad de este registro es un proyecto conjunto de las sociedades taiwanesas de epilepsia y de perinatología.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07821005.htm

11 - Proponen Modificación en la Propia Percepción Inmunológica de la Madre para Explicar Tolerancia al Feto y Mejorías en Artritis Reumatoidea

Adams K, Yan Z, Stevens A, Nelson J

Placenta 28(5-6):378-382, May 2007

Desde hace más de 50 años se considera la tolerancia materna al feto semiallogénico como un misterio inmunológico. Las investigaciones efectuadas en la interfase materno-fetal han demostrado que varios mecanismos protegen al feto del rechazo materno, entre los cuales se incluyen el catabolismo del triptófano, la inducción de

apoptosis linfocitaria y la limitación de la expresión de antígenos del sistema humano leucocitario (HLA). Experimentos en animales han demostrado que las células T maternas adquieren transitoriamente durante el embarazo un estado de tolerancia específica para antígenos fetales heredados del padre, que fuera de la gestación hubieran sido detectados y destruidos. Se desconoce el proceso por el cual pueden coexistir las células maternas y fetales en el embarazo, sin evidencias de rechazo o enfermedad de injerto contra huésped; pero los autores proponen una hipótesis novedosa para explicar la tolerancia hacia las células fetales que pasan a sangre materna, que también permitiría comprender los efectos beneficiosos del embarazo en la artritis reumatoidea (AR). Explican que debido al pasaje continuo de restos de sincitiotrofoblasto apoptótico (SCTA) a sangre materna, es esperable un impacto significativo sobre la inmunidad de la madre, el cual se produciría por la presentación de antígenos HLA fetales provenientes del SCTA, por medio de las células dendríticas maternas (CDM). Este proceso originaría señales tolerogénicas y, como beneficio secundario, remisión de la AR en las embarazadas con esa enfermedad.

El primer evento que se produciría, de acuerdo con la hipótesis de los autores, es el pasaje a sangre materna de restos de SCTA, habitual en las gestaciones normales donde la apoptosis participa del crecimiento placentario y la homeostasis del trofoblasto. El trofoblasto veloso de la placenta humana presenta una estructura de dos capas, una externa en contacto con la sangre materna donde se produce el intercambio de gases y nutrientes, formada por el sincitiotrofoblasto, y otra capa interna de citotrofoblasto, formada por células madre proliferativas, la cual se va diferenciando y se fusiona con el sincitiotrofoblasto vecino al cual agrega nuevo citoplasma y más núcleos.

Para mantener la homeostasis del sincitiotrofoblasto, además de la fusión de citotrofoblasto nuevo se produce durante todo el embarazo la extrusión de cuerpos sincitiales apoptóticos, con remoción de los antiguos núcleos.

La hipótesis propuesta se ve apoyada por el hecho de que diariamente se liberan en sangre materna restos de SCTA, que en el tercer trimestre llegan a ser algunos gramos por día. Este hecho puede cuantificarse por el estudio de ADN fetal libre de células, que puede detectarse desde las 4 o 5 semanas de gestación y en el tercer trimestre alcanzan al 6% de todo el ADN en plasma materno.

Las CDM captan en forma continua los restos de células muertas a nivel periférico e intervienen en su transporte hacia los ganglios linfáticos, por lo que se considera que participan en el segundo evento propuesto, que es la presentación de antígenos fetales HLA clase II originados en el SCTA. Las CDM presentan los antígenos peptídicos en su superficie y los exponen a las células T, las cuales los reconocen en el contexto de antígenos HLA propios clase I y II, y normalmente se activan en presencia de un antígeno extraño. Recientemente se ha detectado que el sincitiotrofoblasto contiene a nivel intracelular antígenos HLA fetales clase II, que no se expresan en la interfase materno-fetal. Sin embargo, por medio de la fagocitosis de los restos de SCTA por las CDM, estos antígenos son internalizados y pueden ser luego presentados al sistema inmune materno como HLA clase I o II, los cuales interactúan con las células T maternas CD8+ y CD4+, respectivamente.

Se ha demostrado que en condiciones no inflamatorias, como el embarazo, puede inducirse tolerancia inmunológica en células T periféricas por presentación de péptidos provenientes de células apoptóticas por las CDM. En el embarazo existe un aumento de citoquinas antiinflamatorias en sangre periférica, como la interleucina 10, que *in vitro* muestra la capacidad de aumentar el potencial tolerogénico de las CDM inmaduras, por delección de células T, anergia o inducción de células T reguladoras (T_R). Estos mecanismos conducen a «silenciar» la respuesta de células T CD8+ y CD4+ ante la exposición a péptidos fetales, lo que ocurriría con mayor frecuencia cuando la madre y el feto difieren en alelos de HLA clase II. Recientemente se demostró que la activación de células T_R puede destruir en forma selectiva los linfocitos B, lo que brindaría un sustento a la hipótesis expuesta, al relacionar los eventos mencionados con la delección parcial de células B maternas en sangre periférica, observado a nivel experimental. Así, estas modificaciones en la respuesta de células T a los péptidos HLA fetales podría entenderse como un cambio en lo que es reconocido como propio por el sistema inmune

materno, con desarrollo de tolerancia a los antígenos peptídicos fetales.

Numerosas publicaciones han informado la aparente reversión gestacional del cuadro de AR que se presenta en una elevada proporción de las embarazadas que la padecen; sin embargo, la explicación de esta situación permanece poco clara. La AR es una enfermedad autoinmune común, que cursa con poliartritis inflamatoria simétrica crónica y se presenta en cerca del 1% de la población. Las embarazadas con AR experimentan una importante mejoría al inicio de la gestación que se acentúa a medida que ésta avanza, para recaer habitualmente luego a los 3 o 4 meses posparto. Estos beneficios se observan en forma independiente de factores como la duración de la enfermedad, edad o seropositividad para el factor reumatoide. Diversos estudios dirigidos a investigar el papel de las hormonas sexuales, gammaglobulina placentaria o cortisol, no pudieron encontrar una relación con la mencionada mejoría de la AR en el embarazo.

En la patogénesis de la AR se ha demostrado que las células T cumplen un importante papel, con probable participación adicional de las células B; así, entre las células sinoviales, aproximadamente un 30% a 50% son linfocitos T predominantemente CD4+ que expresan marcadores de activación, y proliferan en respuesta a antígenos intraarticulares. Se ha demostrado que ciertas moléculas de HLA clase II se asocian con la AR, lo que avala un probable papel para la interacción de las células T con dichas moléculas. Al tiempo, las células B contribuirían a través de la producción de autoanticuerpos, secreción de citoquinas y presentación de antígenos propios.

El efecto favorable del embarazo sobre la AR podría así explicarse como un beneficio adicional de los diversos mecanismos de tolerancia periférica materna hacia el feto, ya que los procesos de autoinmunidad implicados en la AR pueden ser interrumpidos por la presentación simultánea de antígenos HLA clase II propios y fetales (provenientes del SCTA), por medio de las CDM tolerogénicas, en el ambiente no inflamatorio del embarazo. Este mecanismo podría estar mediado por delección de células T, anergia o inducción de células T_R , las cuales están aumentadas durante el embarazo y son capaces de inhibir los linfocitos T, tanto alorreactivos como autorreactivos. Adicionalmente, las células B pueden disminuir durante la gestación como consecuencia de la destrucción por células T_R CD4+ CD25+, además del descenso fisiológico de las células B CD5+ implicadas en la producción de autoanticuerpos y en la AR.

La liberación de SCTA en sangre materna, que iniciaría esta serie de eventos, comienza ya en la semana 4 o 5 y la cantidad de trofoblasto que pasa a la circulación materna se incrementa a lo largo de toda la gestación. Los efectos beneficiosos observados en la AR a medida que avanza el embarazo son coincidentes temporalmente con este fenómeno; asimismo, al no existir más restos de SCTA luego del parto, ya no pueden ser captados y presentados por las CDM. Así, la inmunidad materna regresa al estado previo al embarazo, lo que explica el rebrote de la AR característico del posparto. Se ha informado que la posibilidad de mejoría es superior cuando existe disparidad materno-fetal en los antígenos HLA clase II ya que, de acuerdo con la hipótesis propuesta, la inducción de efectos tolerogénicos por los péptidos HLA fetales sería menos probable si se comparan antígenos HLA entre la madre y el feto.

La hipótesis propuesta puede ser demostrada por investigación de la actividad de las CDM, la evolución de la AR y las características de los antígenos HLA maternos y fetales, lo que brinda sustento a esta posibilidad. Además, se han efectuado ensayos de tratamiento de la AR con hemoderivados de embarazadas o implantes subcutáneos de tejido placentario, cuyos resultados mostraron diversos grados de mejoría; sin embargo, no se trataba de estudios controlados.

Los autores presentaron una nueva hipótesis para explicar la tolerancia materna al feto semiallogénico —que también permitiría explicar los efectos beneficiosos del embarazo sobre la AR—, basada en observaciones recientes acerca de la cantidad de trofoblasto apoptótico que se libera en sangre materna y la capacidad tolerogénica de las CDM. Dichas células dendríticas son capaces de captar y presentar péptidos de HLA maternos y fetales, estos últimos derivados de los restos apoptóticos, lo que puede inducir cambios en la percepción de lo propio por el sistema inmune materno. Por su parte, la presentación conjunta de péptidos fetales y maternos en el entorno no inflamatorio del embarazo puede contribuir a las mejorías obser-

vadas en la AR, al tiempo que mecanismos similares podrían mediar los cambios favorables observados en otras patologías autoinmunes, como la enfermedad de Graves o la esclerosis múltiple, durante el embarazo. Los autores opinan que los eventos propuestos pueden servir para promover investigaciones conducentes a un mejor tratamiento de la AR, e incluso podrían contribuir a generar adelantos en la tolerancia a los trasplantes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07821006.htm

12 - Evalúan la Utilidad del Tamaño de la Cisterna Magna para Tamizaje de Anormalidades Fetales

Koktener A, Dilmén G, Kurt A

Journal of Perinatal Medicine 35(3):217-219, 2007

En el examen obstétrico con ecografía resulta importante la evaluación de la fosa posterior lo cual incluye la medición de la cisterna magna, una parte del espacio subaracnoideo ubicada por detrás del cerebelo. El aumento de tamaño de la cisterna magna puede asociarse con la presencia de aneuploidias, como la trisomía 18, por lo que es importante su determinación.

En estudios anteriores que investigaron el aumento de tamaño de la cisterna magna, dicho hallazgo estuvo acompañado por otras anomalías ecográficas, como hipoplasia cerebelosa, dilatación ventricular y anomalías esqueléticas, cardíacas y faciales. Sin embargo, un investigador que detectó el aumento de tamaño de la cisterna magna en un pequeño grupo de fetos sin otra anomalía ecográfica, informó que todos fueron normales al nacer.

Con el propósito de establecer los valores de tamaño normal de la cisterna magna, los autores realizaron el presente trabajo, en el cual evaluaron fetos normales de 16 a 24 semanas de gestación.

Se llevó a cabo un estudio transversal en el cual se evaluaron mujeres con embarazos normales de bajo riesgo, entre las semanas 16 y 24, con determinación de la edad gestacional por la medida ecográfica de la longitud embrionaria máxima (LEM), tomada en forma temprana en el primer trimestre. Las participantes tenían ciclos menstruales regulares y conocían exactamente la fecha de la última menstruación. Fueron excluidos los casos con gestaciones múltiples, presencia de anomalías fetales, complicaciones del embarazo (diabetes mellitus, hipertensión), y los fetos con discrepancias mayores de 2 semanas entre la edad gestacional por fecha de última menstruación y por ecografía. Los exámenes ecográficos se realizaron con un transductor curvilíneo de 2-5 MHz e incluyeron evaluaciones de rutina del diámetro biparietal, longitud del fémur y circunferencia cefálica y abdominal, al tiempo que se efectuó la medición de la cisterna magna, desde la cara posterior del vermis cerebeloso hasta el borde interno del hueso occipital.

Se utilizó regresión lineal para determinar los efectos de la edad gestacional sobre las medidas de la cisterna magna y el diámetro biparietal, con un nivel de $p < 0.0001$ para establecer la significación estadística.

Se incluyeron 194 mujeres con embarazos de 16 a 24 semanas, cuyas edades oscilaron entre 17 y 40 años (promedio \pm desvío estándar [DE], 28.25 ± 4.23 años). Los diámetros de la cisterna magna fueron de 2.30 a 6.70 mm (3.84 ± 0.89 mm) y mostraron correlación significativa con la edad gestacional en semanas ($R^2 = 0.75$, $p < 0.0001$); también se comprobó correlación entre las medidas de la cisterna magna y el diámetro biparietal ($R^2 = 0.74$, $p < 0.0001$).

Las relaciones específicas de la cisterna magna con la edad gestacional y el diámetro biparietal estuvieron dadas por las siguientes ecuaciones:

$$\text{Cisterna magna (mm)} = -3.760 + (0.404 \times \text{edad gestacional}).$$

$$\text{Cisterna magna (mm)} = -1.272 + (0.120 \times \text{diámetro biparietal [mm]}).$$

La importancia de la evaluación ecográfica de la fosa posterior fetal queda demostrada por el hallazgo de cisterna magna pequeña o ausente en casos de espina bífida; mientras que un aumento de tamaño de 1 cm o más puede asociarse con la presencia de síndro-

me de Dandy-Walker, quistes de la línea media comunicantes con el cuarto ventrículo, ausencia de vermis cerebeloso e hidrocefalia. El menor tamaño de la cavidad de la fosa posterior, la agenesia variable del vermis y la ausencia habitual de dilatación ventricular son hallazgos frecuentes en los casos con síndrome de Dandy-Walker o disgenesia cerebelosa.

Varios trabajos han señalado que el tamaño anormal de la cisterna magna puede predecir anomalías cromosómicas, generalmente trisomía 18, aunque, en un estudio sobre 28 fetos con alteraciones del cariotipo y medida normal de la cisterna magna, la trisomía 18 se presentó en sólo 3 casos.

En la literatura médica existen informes acerca de la asociación entre anomalías cromosómicas y aumento de tamaño de la cisterna magna; así, se presentaron casos con megacisterna magna y mosaico con trisomía 10p en el diagnóstico prenatal. También se informaron focos ecogénicos en el ventrículo izquierdo, quistes de cordón umbilical, artrogrifosis distal y tetrasomía 20p, en asociación con acortamiento mesomélico, megacisterna magna y pie equino-varo.

Un estudio publicó los valores encontrados en la evaluación de la cisterna magna de 155 fetos, con cifras máximas de 10 mm de profundidad y promedio de 5 ± 3 mm, sin variaciones significativas entre las 15 y 36 semanas de gestación; sin embargo, otros autores informaron el aumento de estas medidas a lo largo del embarazo. Un investigador estableció que una cisterna magna con tamaño mayor de 2.5 DE por encima del promedio, al inicio del segundo trimestre, sirve como marcador útil para trisomía 18, pero con una baja sensibilidad.

Se publicaron datos de las mediciones de la cisterna magna por resonancia magnética en un número limitado de fetos, que resultaron dependientes de la edad gestacional, con presencia de anomalías del sistema nervioso central en 37 fetos y ausencia de ellas en 23 casos.

Los autores del presente trabajo expresan que encontraron una correlación estadística durante las semanas 16 a 24 de gestación entre la edad gestacional y el tamaño de la cisterna magna. Además, identificaron una relación entre este último y el diámetro biparietal.

Aún no resulta clara la importancia de utilizar el tamaño de la cisterna magna para tamizaje de anomalías fetales, pero se considera que podría ser de utilidad emplear los valores de DE en relación con la edad gestacional, en vez de un valor de corte para el tamaño de 1 cm. La alteración del tamaño de la cisterna magna, determinada de acuerdo con un normograma, debería servir al menos como llamado de atención y promover la búsqueda de anomalías asociadas; sin embargo los autores consideran que son necesarios nuevos estudios para establecer la utilidad de esta medición como método de pesquisa de anomalías fetales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07821007.htm

13 - Es Necesario el Compromiso Político para Reducir la Transmisión Vertical del VIH

Phillips M

Lancet Infectious Diseases 7(3):183-183, Mar 2007

En los países en desarrollo, en lugar de la lactancia prolongada, la alimentación a pecho por corto plazo o exclusivamente con fórmulas pueden ser alternativas seguras para madres infectadas con VIH, de acuerdo con los informes de un grupo de investigadores.

La transmisión por leche materna origina un 40% de las infecciones pediátricas por VIH, en el África subsahariana; pero de acuerdo con los informes del conductor del estudio, este riesgo puede evitarse si se impide la exposición a la leche materna desde el nacimiento, o bien disminuirse si se acorta el tiempo de lactancia. Sin embargo, el investigador señaló que los niños que no reciben alimentación a pecho se encuentran en riesgo elevado de presentar desnutrición y enfermedades infecciosas.

Los investigadores evaluaron madres VIH positivas, para comprobar cuál alternativa de alimentación de sus hijos, entre lactancia por

4 meses y alimentación por fórmula, resultaba en mejor evolución y estado de salud de los niños. Con este propósito, se entrevistaron 643 embarazadas VIH positivas ubicadas en Abidjan, Costa de Marfil, a las que se les solicitó que eligieran entre las dos alternativas de alimentación. Para ello se les brindó apoyo, asesoramiento, tratamiento antirretroviral periparto y libre disponibilidad de fórmula. Luego del nacimiento, los bebés fueron seguidos durante un período de 2 años. Los resultados mostraron que, una vez excluidos los recién nacidos portadores de VIH, la evolución fue buena, con los niños libres de resultados adversos, en porcentajes semejantes para los que recibieron fórmula exclusiva (37%) y los alimentados a pecho por corto plazo (34%).

Se realizó la comparación de estos hallazgos con los datos de un trabajo previo efectuado en la misma zona, con madres VIH positivas que habían alimentado a sus hijos con lactancia prolongada. Los investigadores encontraron una tasa de 22% de transmisión del VIH a los 18 meses en el grupo con lactancia prolongada; mientras que para la lactancia a corto plazo dicha tasa fue de 7%, y de 6% para los niños alimentados con fórmula. Además, las tasas de supervivencia en los niños VIH negativos fue semejante para los bebés alimentados con fórmula y lactancia por corto plazo (96%), y para aquellos niños que habían recibido lactancia prolongada.

En opinión de otros autores, la opción de la alimentación con fórmula exclusiva puede ser segura en una localización urbana africana, siempre que se brinde el apoyo necesario y se asegure la disponibilidad de agua pura; sin embargo, estos hallazgos sólo pueden ser aplicados en madres adecuadamente contenidas, señaló otra autora. El trabajo del equipo de investigadores permitió obviar las dificultades habituales para lograr una alimentación artificial segura, pero esta última autora señala que estas condiciones no se cumplen necesariamente en la realidad.

El autor de la investigación expresó que para implementar estrategias de alimentación de estos niños, es conveniente la existencia de programas que brinden cuidado y contención a las personas con VIH; sin embargo, señaló que se necesita fundamentalmente un activo compromiso político para lograr la implementación práctica en la realidad de estas alternativas de alimentación seguras, en reemplazo de la lactancia prolongada.



+ Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/dat053/07821008.htm

14 - Evalúan la Persistencia del Riesgo de Cáncer de Cuello Uterino Asociado con HPV16/18

Hernádi Z, Gazdag L, Kónya J y colaboradores

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 125(1):114-119, Mar 2006

Está ampliamente aceptada la participación del papilomavirus humano (HPV) en el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y el cáncer de cuello uterino. Los dos tipos más relevantes son el 16 y el 18, pero existen otros con menor prevalencia que pueden encontrarse hasta en 30% de los casos de cáncer de cuello de útero.

En el presente estudio los autores evaluaron la persistencia del riesgo de cáncer asociado a HPV16 y HPV18, y su relación con otros tipos virales de alto riesgo (AR), a fin de establecer el período seguro de seguimiento en pacientes con atipias citológicas e infección por HPV de alto riesgo (HPV-AR). También se investigó si en esta población los partes influyen sobre el riesgo de progresión y si la persistencia es afectada por la variación entre tipos de HPV.

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, basado en la recolección de datos de pacientes atendidas en forma ambulatoria en un hospital de Hungría, donde se efectúa una pesquisa primaria basada en citología, frecuentemente acompañada de colposcopia, y además existe la posibilidad de realizar una prueba de HPV ante resultados citológicos positivos o dudosos. Se reunió una cohorte de 638 mujeres con anomalías citológicas o colposcópicas detectadas entre mayo de 1997 y febrero de 2002, a las cuales se les efectuó

prueba de captura híbrida (PCH) para identificar por separado HPV-AR y de bajo riesgo. Se analizaron los informes del seguimiento, que comenzó con la primera detección de atipia, definida por presencia de citología P3 (discariosis moderada a severa en la clasificación de Papanicolaou). Esta categoría incluye una amplia variedad de anomalías epiteliales cervicales y abarca las categorías ASCUS/LG-SIL/HG-SIL del sistema Bethesda. El principal criterio de valoración fue el diagnóstico histológico de CIN, por conización con bisturí frío o resección por radiofrecuencia (LEEP); asimismo, se otorgó significación oncogénica a las lesiones de alto grado (CIN2+). El seguimiento de las pacientes que no requirieron tratamiento quirúrgico finalizó en la última visita registrada.

El riesgo de presentar CIN de alto grado asociado al tipo de HPV se calculó para los primeros 12 meses, 13-30 meses y > 30 meses a partir de la detección inicial.

Para la genotipificación del HPV se utilizaron análisis de RFLP (longitud de los fragmentos de restricción) en los productos de la reacción en cadena de la polimerasa extraídos en la PCH, con separación de los virus de AR en 3 grupos, de acuerdo al potencial oncogénico. Los tipos 16 y 18, los más comunes en cáncer de cuello uterino a nivel mundial, entraron en el primer grupo, mientras que se incluyeron en el segundo los restantes tipos de AR (HPV31/33/35/45/52/56), y se asignaron al tercer grupo las pacientes con HPV53/66/72, considerados de AR potencial.

Se estimaron los riesgos relativos (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC), para presentar CIN2+ de acuerdo con el estado citológico basal y el tipo de HPV, por medio de análisis de regresión de riesgos proporcionales, con exclusión de las pacientes con CIN1. El resultado positivo fue el diagnóstico histológico de CIN2+, mientras que la ausencia de enfermedad en cuello uterino o la regresión de las lesiones durante el seguimiento se consideraron resultados negativos.

El comité de ética de la universidad otorgó su aprobación, la cual fue identificada como DEOEC-KEB: 1083-2001.

El seguimiento continuó hasta completar 16 423 pacientes-meses, con una cifra inicial de 403 casos de atipia citológica P3, 244 con pruebas positivas para HPV-AR y 30 con HPV de bajo riesgo. La atipia citológica estuvo presente en 196 (80.3%) de las 244 pacientes con HPV-AR, con PCH basal positiva para HPV-AR en 7 casos de CIN2+ sin atipia citológica inicial.

La edad de las participantes fue de 18 a 61 años, con una mediana de 32. Entre los 4 tipos más frecuentes de HPV-AR, la mayor prevalencia fue para el HPV16 (51.9%), seguido por el HPV31 (13.9%), HPV33 (11.9%) y HPV18 (4.9%), con infecciones múltiples en 21/244 pacientes (8.6%).

El análisis de los RR ajustados mostró un valor de 5.44 (IC: 2.52-11.77) para CIN2+ en el grupo con atipia citológica, comparado con el grupo de citología negativa; asimismo, de acuerdo con el grado, los subgrupos de ASCUS/LG-SIL y HG-SIL se asociaron con valores de RR ajustados de 4.19 (1.88-9.34) y 19.0 (8.03-45.1), respectivamente.

La positividad para HPV-AR se asoció con RR elevado (52.0; IC: 20.9-129.2), 10 veces superior al de las pacientes con PCH negativa, o positiva para HPV de bajo riesgo (4.77; 0.55-41.2); mientras que las pacientes con HG-SIL presentaron valores de RR crudos y ajustados de 6.0 (3.71-9.72) y 4.54 (2.73-7.55), respectivamente. Así, la presencia de una PCH positiva para tipos de AR se asoció fuertemente con riesgo de CIN2+, superior a la atipia citológica.

Todos los valores ajustados de RR coincidieron en demostrar que, además de la atipia citológica, la detección de genoma viral de HPV-AR debe considerarse un factor independiente de riesgo de presentar CIN de alto grado. El RR ajustado por citología y HPV fue de 1.56 (1.07-2.27) en pacientes mayores de 35 años y aumentó 1.62 (1.17-2.24) por cada nacimiento.

Al final del seguimiento, 109 de las 115 pacientes con HPV-AR habían presentado CIN2+; en tanto, el HPV de bajo riesgo sólo se asoció con un caso y 5 ocurrieron en pacientes con PCH basal negativa. La detección del CIN2+ se produjo dentro de los primeros 12 meses en la mayor parte de los casos, 32 fueron diagnosticados entre los 13 y 30 meses, y 5 casos se detectaron después. En todo momento del seguimiento la prevalencia de CIN2+ fue superior en presencia de HPV16/18, aunque con los otros tipos virales de AR, el riesgo también resultó significativo en los períodos iniciales. Así, el

HPV16 incrementó por sí mismo 3.29 veces (1.80-6.0) el RR durante los primeros 12 meses y 3.19 veces (1.40-7.24) en el segundo período de seguimiento.

El RR de progresión a CIN2+ en pacientes con HPV16/18 mostró valores altos, con un pico de 214.3 (28.4-1615.7) y 196.7 (25.4-1525.2) para los valores crudo y ajustado, respectivamente, durante el segundo período de seguimiento, con descensos en el tercer período, hasta cifras de RR crudo de 57.6 (10.4-318.9) y RR ajustado de 29.2 (5.02-170.0). La tendencia fue similar en los grupos con positividad para los restantes tipos virales de AR, pero luego de 30 meses no se detectaron nuevos casos entre esas pacientes.

En el tamizaje primario se comprobó un 48.6% de PCH positivas para HPV-AR entre las 403 pacientes con resultados positivos; además, la elevada sensibilidad de la PCH permitió detectar 7 casos de CIN2+ en pacientes con citología negativa y positividad para HPV-AR.

Al momento de realizar este trabajo estaba disponible la PCH de primera generación, denominada PCH I, con un umbral de detección de 10 pg/ml de ADN viral de HPV16; actualmente existe la PCH II, cuyo umbral es de 1 pg/ml. Fueron detectados 6 casos de CIN2+ en pacientes con citología positiva y PCH negativa para HPV-AR, que podrían haber tenido cifras de ADN viral por debajo del umbral de 10 pg/ml; aunque como 4 casos se presentaron luego de 2 años, podrían haber adquirido la infección en ese lapso.

Los datos presentados señalan que todos los CIN de alto grado pudieran predecirse por la presencia de atipia citológica o infección por HPV-AR, ya que la progresión a CIN2+ se produjo en el 93.9% y 94.8% de los casos, respectivamente.

La principal ventaja de la tipificación consistió en la posibilidad de identificar los casos de CIN progresivo en pacientes con citología negativa o con ASCUS/LG-SIL.

Los valores de RR crudo estimados para HG-SIL y HPV-AR muestran mínimas diferencias, que se vuelven significativas al ajustar los RR (19.0, IC: 8.03-45.1 vs. 52.0%, IC: 20.9-129.2) para HG-SIL y HPV-AR, respectivamente, lo que demuestra el impacto positivo de la tipificación del HPV sobre la confiabilidad diagnóstica.

El lapso desde la evaluación inicial afecta la correlación entre infección por HPV-AR y progresión a CIN2+, ya que los RR crudos y ajustados fueron altos durante los primeros 12 meses de seguimiento, con incrementos leves en el segundo período. Probablemente, la alta prevalencia de CIN2+ en estas pacientes indica que la PCH permitió detectar lesiones precancerosas de aparición inminente, ya que la presencia de HPV-AR es el principal factor de riesgo para presentar CIN de alto grado.

Los RR de progresión a CIN2+ específicos para el tipo de HPV mostraron los valores máximos en el segundo período de seguimiento, con leve descenso en el tercer período, pero el riesgo de carcinogénesis asociado con HPV16/18 persistió, a diferencia de otros tipos virales. Durante el seguimiento, los casos de CIN2+ se presentaron en los primeros 30 meses desde la detección inicial del HPV-AR en 104/109 pacientes (95.4%) y luego se detectaron sólo 5 casos (4.6%). No obstante, el riesgo después de ese lapso no es desdeñable ya que permanece en niveles de 57.6 (10.4-318.9) y 29.2 (5.02-170.0), para RR crudo y ajustado, respectivamente.

En 4 de las 5 pacientes con progresión a CIN2+ luego de 30 meses, la tipificación basal detectó la presencia de genoma viral de HPV16, que junto con el HPV18 parece prolongar la duración del riesgo.

En estudios previos se había informado que la depuración del ADN de HPV es prolongada, lo que justifica el seguimiento a largo plazo. En un trabajo de cohorte finlandés se comprobó 70% de depuración de ADN viral en 120 meses, mientras que un estudio ruso informó tasas mensuales de 1.61%-1.62%.

Los riesgos por atipia citológica y HPV-AR tuvieron mayor relevancia que la edad > 35 años, mientras que se observó mayor probabilidad de progresión a CIN a mayor número de partos, los cuales actúan como factor de riesgo independiente debido al efecto de inmunosupresión.

Los autores concluyen que la presencia de HPV16/18 incrementa el RR de presentar CIN de alto grado unas 200 veces en comparación con la población negativa, y se mantiene aumentado durante al menos 30 meses luego de la primera detección, lo que evidencia la necesidad de un prolongado y estricto período de seguimiento. Fi-

nalmente, expresan que las pacientes nulíparas con atipia citológica y pruebas positivas para HPV-AR pueden encarar un primer parto con niveles aceptables de riesgo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07821011.htm

15 - La Histerectomía Total Laparoscópica Puede Emplearse con Ventajas en Centros Especializados en Cáncer Ginecológico

Garrett A. Carraro Nascimento M, Obermair A y colaboradores

ANZJOG 47(1):65-69, Feb 2007

La histerectomía laparoscópica es una técnica alternativa a la que se realiza a cielo abierto. La cirugía mínimamente invasiva para neoplasias ginecológicas se inició a comienzos de la década del '90 y generó controversias desde el inicio de su práctica. Los ginecólogos oncológicos dudan desde entonces en adoptar la laparoscopia para el manejo de mujeres con cáncer de endometrio debido a que el procedimiento les insume mayor tiempo operatorio, son menores las posibilidades de un vaciamiento ganglionar completo y además estiman que aumentan las complicaciones. También se mostraron preocupados por el impacto que la laparoscopia podía ejercer sobre la recurrencia y la supervivencia. Los estudios retrospectivos demostraron, sin embargo, que son varias las ventajas de la histerectomía laparoscópica, entre las cuales se encuentran el tiempo de internación más breve, el menor requerimiento de analgésicos debido a que el dolor no es tan intenso y la reinserción más temprana en las actividades regulares de la vida cotidiana.

Uno de los desafíos de la cirugía laparoscópica es la dificultad que deben afrontar los cirujanos para adquirir las destrezas y habilidades avanzadas para realizar este tipo de operaciones. La histerectomía total laparoscópica (HTL) requiere vencer temores, invertir tiempo y asumir costos. El período de aprendizaje puede aumentar el riesgo de complicaciones. El desarrollo de las destrezas es un proceso muy individualizado y se lo puede evaluar mediante el trazado de la curva de aprendizaje. Ello permite describir la capacidad para adoptar nuevas habilidades y técnicas representadas en una escala de tiempo y calidad.

Los autores refieren haber comenzado la práctica de HTL en el año 2003. En este artículo describen la experiencia del centro donde trabajan, a lo largo de los dos años que siguieron a la fecha de inicio. Intentan mostrar que la HTL es una alternativa posible a la tradicional transabdominal y que el tiempo operatorio, las tasas de conversión y la morbilidad tienen lugar dentro de límites aceptables.

Es un estudio retrospectivo de las primeras 120 HTL realizadas por cáncer ginecológico en un mismo centro. La serie fue dividida en tres grupos de 40 pacientes cada uno, sobre la base del período en que las operaciones fueron realizadas a partir del inicio de la experiencia. Los parámetros que se tomaron para realizar el análisis fueron tiempo operatorio, pérdida de sangre, tiempo de hospitalización, conversión a laparotomía y morbilidad intraoperatoria y posoperatoria.

Las intervenciones fueron llevadas a cabo bajo anestesia general con neumoperitoneo provocado por inyección de CO₂. Todas las pacientes recibieron heparina sódica y antibióticos como profilaxis. Se realizó histerectomía y salpingooforectomía bilateral. De acuerdo con los resultados de las biopsias por congelación, se agregaron omentectomía y vaciamiento ganglionar si se lo consideró necesario. La pieza operatoria se extrajo por la vagina, excepto en algunos casos en que se llevó a cabo una pequeña laparotomía transversa suprapúbica.

Las características basales de los tres grupos fueron similares. Para toda la serie, el período de internación fue de 2.4 ± 1.4 días y 8 de las 120 pacientes requirieron conversión a laparotomía abierta. El tiempo operatorio, la pérdida de sangre y la morbilidad intraoperatoria fueron similares en los tres grupos. La morbilidad posoperatoria fue mayor en el tercio intermedio (25%). El porcentaje de vaciamientos ganglionares pelvianos aumentó de 2.5% en el primer tercio a 27.5% en el tercio final.

La HTL es una técnica pasible de ser incorporada con seguridad a cualquier centro especializado de oncología ginecológica. Los datos referentes a la experiencia de aprendizaje son importantes para los especialistas cuando les despierta la intención de llevar a cabo un nuevo procedimiento. El tiempo que les insume llevar a cabo la operación, la posible necesidad de convertirla a laparotomía abierta, las tasas de complicaciones y el período de internación resultaron ser los objetivos que finalmente persiguieron los autores de este artículo cuando emprendieron el proyecto. Refieren haber tenido la expectativa de ver que a lo largo del tiempo el cirujano se volvía más eficaz, de lo cual resultó una disminución de los tiempos operatorios y de las tasas de complicaciones. Informan sobre una serie ajena en que las intervenciones demoraron cada vez menos, pero que en el caso de ellos la duración se mantuvo estable. Los casos que sirvieron para enseñanza fueron más prolongados que los rutinarios (160 minutos *versus* 130), lo cual es coincidente con los informes publicados. En la experiencia del centro en que actúan, los casos para enseñanza se incrementaron con el tiempo, la complejidad de los procedimientos fue mayor y se realizaron más vaciamentos ganglionares.

En la serie, la tasa de conversión a laparotomía abierta fue de 6.6%. En la literatura, se hace referencia a que la proporción de conversiones es mayor durante los comienzos de la curva de aprendizaje. En el caso de los autores, seis de las ocho conversiones fueron realizadas en el tercer grupo y ninguna de ellas se debió a complicaciones imputables al abordaje laparoscópico, sino a enfermedad avanzada ($n = 3$), presencia de adherencias firmes y extensas ($n = 1$) o por necesidad de retirar la pieza operatoria del abdomen ($n = 2$). Podría cuestionarse que el retirar la pieza de la cavidad abdominal a través de una laparotomía no es una verdadera conversión, ya que la histerectomía propiamente dicha fue completada a través del procedimiento laparoscópico. Por lo tanto, en la experiencia de los autores, el número de conversiones a laparotomías no sería atribuible a la curva de aprendizaje sino al nivel de dificultades de los casos aceptados para tratar.

Destacan el hecho de haber tenido 32 complicaciones en 34 pacientes, en tanto 88 de las 120 pacientes (73.3%) no presentaron alternativas desfavorables. Con respecto a las laceraciones vaginales, una nulipara requirió un taponaje que permaneció instalado varias horas y en otra paciente fue necesario realizar sutura. La lubricación del tubo vaginal es importante para reducir las lesiones traumáticas. En esta serie no se produjeron lesiones de la vejiga, del intestino ni del uréter. No se produjeron muertes perioperatorias ni se requirieron reoperaciones. Una paciente debió ser reinternada al decimoseptimo día por un hematoma pelviano que requirió drenaje bajo ecografía.

Los tiempos de internación de la serie de este estudio fueron similares a los de otras, con un promedio de 2.5 días. Las pacientes del grupo tres permanecieron por períodos más largos, debido a la mayor tasa de conversiones. Las pacientes laparotomizadas permanecieron internadas 6.2 días en promedio.

La HTL es una técnica pasible de ser llevada a cabo en un centro especializado de oncología ginecológica. Los autores mantuvieron el tiempo de operación promedio a lo largo de todo el período que insumió el estudio, a pesar de que aumentaron las pacientes más complejas y aptas para ser empleadas en la enseñanza, y a que fue mayor el número de linfadenectomías en los casos más recientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07821017.htm

16 - Amplían el Concepto de Embrión Humano

Findlay J, Gear M, Wilton L y colaboradores

Human Reproduction 22(4):905-911, Abr 2007

Normalmente, el embrión humano es definido como la entidad originada en la fertilización de un óvulo humano por un espermatozoide humano; sin embargo, los avances tecnológicos recientes han vuelto posible la creación de entidades denominadas embriones, por medios diferentes, como la transferencia nuclear de células somáti-

cas (TNCS) y la inducción de partenogénesis, que señalan la conveniencia de reevaluar la definición biológica de «embrión humano».

Ha sido intensamente debatido si las entidades que pueden ser creadas por tecnologías reproductivas, en forma real o teórica, ingresan dentro de la definición actual de un embrión. Esto se debe a que las nuevas tecnologías pueden originar entidades sin el potencial para implantarse y desarrollar hasta el nacimiento de un ser vivo, o cuya información genética carece de la contribución de un óvulo o un espermatozoide, o tienen ADN de dos especies diferentes, o todas las posibilidades mencionadas.

Para poder establecer si alguna de estas entidades puede ser definida como un embrión humano resulta prioritario analizar las diferencias que presentan con los embriones originados naturalmente en procesos reproductivos.

Se ha demostrado en modelos animales que los blastocistos originados en TNCS poseen el potencial de implantarse y originar un nacimiento con vida; por ello, resulta razonable asumir que, localizados en un ambiente adecuado, dichos blastocistos son capaces de evolucionar hasta un individuo viable.

La transferencia de blastómeros viables de embriones preimplantatorios (EPI) en una zona pelúcida vacía origina estructuras agregadas que pueden evolucionar hasta la etapa de blastocisto, a partir de la cual pueden derivarse células madre embrionarias (CME) humanas. Así, aunque aún debe determinarse si estos agregados tienen capacidad de implantarse y originar una gestación viable, teóricamente esto sería factible.

Se ha avanzado en la obtención de gametos a partir de CME y se logró la derivación *in vitro* de ovocitos humanos a partir de células epiteliales de la superficie ovárica, pero aún no se ha establecido si dichas células pueden ser fertilizadas y evolucionar como gestaciones viables, aunque en teoría sería posible. La generación de animales que produzcan gametos humanos constituye otra alternativa que ya se ha logrado con ratones portadores de un xenotrasplante de ovario humano, los cuales pueden originar ovocitos humanos. En teoría, los gametos humanos también podrían ser obtenidos de animales quiméricos originados por inyección de CME humanas en blastocistos animales, e incluso podrían ser utilizados en fertilización, con potencial de originar entidades capaces de implantar y formar embarazos viables.

Se ha sugerido que el núcleo celular podría ser manipulado antes de la transferencia a fin de remover el potencial de implantación. Esta técnica se ha descrito en ratones, pero hasta el momento no se ha informado que esta tecnología, denominada transferencia nuclear alterada, se haya implementado con éxito en humanos; sin embargo, se ha argumentado que permitiría superar las objeciones éticas planteadas a la generación de CME a partir de TNCS.

La androgenética y la ginogenética en EPI cuentan sólo con la contribución paterna o materna, al tiempo que dichos embriones también pueden ser creados por trasplante de pronúcleos. Sin embargo, los EPI androgenéticos pueden aparecer sin manipulación experimental en las molas hidatidiformes parciales o completas, cuyo origen también puede ser biparental. Los EPI androgenéticos y ginogenéticos son capaces de evolucionar hasta la etapa de blastocisto, pero no pueden generar gestaciones viables.

Los EPI partenogenéticos sólo tienen la contribución materna y, pese a que pueden implantarse, su potencial de desarrollo es limitado como se demostró en ratones y macacos, en los cuales alcanzaron la etapa de blastocisto y pudieron utilizarse para generar CME. La evolución de los partenotes humanos difícilmente supere las primeras divisiones, ya que la formación de un centrosoma funcional requiere de la contribución de los centríolos, de origen espermático.

La mayoría de las tecnologías emergentes pueden originar entidades capaces de implantarse y evolucionar a gestaciones viables, por lo que es razonable asumir que si se aplicaran dichas técnicas en humanos podría obtenerse un ser humano vivo.

Por otra parte, algunas técnicas pueden originar un blastocisto sin potencial para lograr gestaciones viables. Así, el potencial de formar un nuevo ser vivo sería un componente principal de la definición de «embrión humano», lo que permite distinguir a las nuevas tecnologías según puedan conducir al nacimiento de un ser vivo o no.

Pese a que no todas las técnicas emergentes requieren la contribución de ADN cromosómico de un óvulo y un espermatozoide, o la finalización de la singamia, en varios casos tienen el potencial de

producir el nacimiento de un ser humano vivo, lo que daría origen a un embrión humano. Si se incluyen en la definición la fertilización o la singamia como elementos necesarios, se eliminarían las técnicas capaces de producir un nuevo ser humano, aunque sea en forma teórica en el futuro; en consecuencia, no parece ser apropiado establecer que la fertilización, la singamia o ambas sean requerimientos absolutos para la definición de embrión humano.

En teoría, algunas técnicas emergentes podrían originar entidades con genoma nuclear humano, pero con genoma mitocondrial proveniente de otras especies, y aún se desconoce si la heteroplasmia mitocondrial puede provocar alteraciones del desarrollo. Este problema de la TNCS aún permanece sin resolver y existe la posibilidad de que los embriones clonados contengan mitocondrias de distintos orígenes.

También es factible que una entidad creada contenga células de diferentes especies, como ocurre al inyectar CME de ratón genéticamente alteradas en blastocistos de ratón para obtener ratones transgénicos, ya que este procedimiento genera una quimera. El potencial evolutivo de las quimeras creadas por inyección de CME humanas en blastocistos de diferentes especies o de CME no humanas en blastocistos humanos no ha sido establecido hasta el momento.

Varias técnicas tienen la posibilidad de producir entidades con ADN de más de una especie; asimismo, toda técnica con potencial para producir un nacimiento con vida involucra la formación de un embrión en algún momento del proceso de desarrollo inicial. En consecuencia, las entidades con ADN de dos especies no deberían estar específicamente excluidas de la definición biológica de embrión humano.

El potencial de desarrollo continuo se ha considerado un elemento clave para cualquier definición de embrión, pero resulta discutible si es posible definir al embrión humano sin establecer referencias a un momento evolutivo determinado. Así, el término embrión humano no sería aplicable antes de finalizado el proceso de fertilización del ovocito por un espermatozoide humano (singamia), ya que es en ese momento cuando se origina el genoma del nuevo individuo, en tanto que previamente los genomas heredados del padre y de la madre existen por separado.

Si la definición se basa en la singamia quedarían excluidas las tecnologías que no involucran la fertilización de un ovocito por un espermatozoide humano, pero algunas de esas técnicas podrían originar seres vivos si se aplican en humanos. Así, desde una perspectiva biológica, la definición de embrión incluiría entidades sin potencial de formar un ser humano por lo que sería más apropiado evaluar la capacidad de desarrollo hasta la etapa de formación de la línea primitiva, o más allá.

Finalmente, la singamia no puede ser confirmada visualmente hasta que comienza la primera división mitótica, por lo que este evento debería ser tomado como expresión de la definición biológica de embrión humano basada en la singamia.

Los autores proponen la siguiente definición biológica de embrión humano en base a los argumentos expuestos:

Un embrión humano es una entidad discreta que puede originarse:

- en la primera división mitótica, al completarse la fertilización de un ovocito por un espermatozoide humano, o bien
- en cualquier otro proceso que inicia el desarrollo organizado de una entidad biológica con genoma nuclear humano normal o alterado, que tiene el potencial de evolucionar hasta la etapa de aparición de la línea primitiva, o superarla.

Asimismo, dicha entidad no debe haber alcanzado las 8 semanas de desarrollo desde la primera división mitótica.

La presente definición intenta combinar aspectos relacionados con las etapas y el potencial de desarrollo, además del origen del ADN que contribuye a crear el nuevo individuo; asimismo, reconoce la posibilidad de que una anomalía afecte el potencial de desarrollo y considera estos casos incluidos en la definición de embrión, mientras que una entidad creada en forma artificial no tendría el *status* de embrión, independientemente del potencial de desarrollo futuro.

En el presente artículo fueron considerados los procesos del desarrollo humano inicial que se producen en forma natural, al igual que los originados en tecnologías reproductivas emergentes, con especial atención en los aspectos biológicos en base a los cuales se arribó a una definición de embrión humano, aplicable desde que se com-

pleta la singamia y hasta las 8 semanas de desarrollo. En esa definición biológica también se admite que las tecnologías reproductivas emergentes podrían, en un futuro, brindar alternativas a las actualmente disponibles, como la fertilización *in vitro* o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, dado que podrían conducir al desarrollo de nuevos individuos que en algún punto de su evolución deberán ser embriones.

El contenido de material genético humano que cada entidad debe poseer para ser considerada como embrión humano no fue especificado en esta definición, ya que se estima que este aspecto podrá ser mejor evaluado en el futuro; por el momento, se deberá analizar el grado de «humanidad» del genoma en cada caso particular.

Los aspectos legales, éticos y morales de las tecnologías emergentes no estuvieron entre los objetivos de esta publicación, pero se espera que los conceptos aquí presentados puedan ser utilizados por los expertos que deseen efectuar estas consideraciones.



+Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/dat053/07824003.htm



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.