

Reseñas distinguidas

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Reseñas distinguidas tienen una extensión promedio de dos páginas.

1 - Rastreo del HER-2 en Neoplasias de Mama Empleando Métodos Tisulares en Paralelo

Yaziji, H, Goldstein LC, Barry TS y colaboradores

División of Medical Oncology, University of Washington School of Medicine, Seattle, EE.UU.

[HER-2 Testing in Breast Cancer Using Parallel Tissue-Based Methods]

JAMA 291(16):1972-1977, Abr 2004

como factor marcador pronóstico independiente de evolución clínica, como elemento predictivo para el éxito de la terapia basada en la doxorrubicina y en la enfermedad metastásica para el beneficio del anticuerpo antiHER-2, denominado trastuzumab. La sobreexpresión proteica del HER-2 es generalmente una consecuencia directa de la amplificación genética. Actualmente la inmunohistoquímica (IH) y la hibridación *in situ* por fluorescencia (HISF) son los métodos utilizados para la detección del HER-2 y los estudios iniciales demostraron mejor correlación clínica con la HISF que con las pruebas de IH. Sin embargo, comentan los autores, en muchos de esos análisis las pruebas por IH no fueron adecuadamente optimizadas, por lo que las comparaciones son de utilidad relativa.

Métodos

Entre el 1 de enero de 1999 y el 15 de mayo de 2003 se incluyeron 2 963 pacientes con edad media de 56 años que presentaban neoplasias de mama en un programa de control de calidad y seguridad para el rastreo del HER-2, acompañado por una evaluación IH en paralelo. El motivo para requerir dicho rastreo fue determinar el estado genético del HER-2/*neu* en las secciones tumorales con resultado IH indeterminado de puntuación 2+ (52%), confirmar la amplificación genética en las secciones tumorales con puntuación positiva 3+ (24%) y verificar el estado genético en las secciones tumorales con resultados de puntuación negativos: 0 o 1+ (23%).

Los cortes de tejidos fueron desparafinizados y rehidratados antes de su incubación y los estudios de HISF para determinar el estado genético del HER-2 se evaluaron mediante el empleo de reagentes.

Se llevó a cabo una cantidad de análisis retrospectivos sobre un esquema regular y, además de la revisión mensual de las pequeñas secciones tumorales aleatorizadas, se incluyeron revisiones dirigidas hacia todos los cortes tumorales falsos positivos y falsos negativos, y se identificaron las posibles fuentes de discrepancia para las revisiones futuras. El programa de control de calidad y seguridad incluyó también revisiones a ciego periódicas de las secciones teñidas por IH de los resultados obtenidos por HISF, con comparaciones intraobservador e interobservadores.

Resultados

Se efectuaron 3 270 tests clínicos de HER-2 por HISF, sobre los 2 063 especímenes provenientes de pacientes con neoplasias de mama. Entre éstos, 2 933 exámenes fueron exitosos y 2 913 muestras de tumores mamarios presentaban resultados disponibles de ambas pruebas de IH e HISF. El índice de fracaso de la HISF fue del 5% y el de la IH del 0.08% luego de una segunda y última prueba.

Cuando se presumió que la HISF podría ser el método estándar de rastreo, el valor predictivo positivo de las puntuaciones por IF de 3+ fue de 91.6%, y el valor predictivo negativo de una puntuación de 0 o 1+, de 97.2%.

El tiempo medio de procedimiento fue de 36 horas para la HISF y de 4 horas para la IH, mientras que el tiempo medio empleado por los patólogos para interpretar las pruebas fue de 7 minutos para la HISF, y de 45 segundos para la IH.

El índice de concordancia entre las pruebas de IH e HISF fue del 64.9%, cuando las puntuaciones 2+ y 3+ de las secciones

El algoritmo de rastreo para la determinación del HER-2 es más eficiente por medio de la inmunohistoquímica como método de elección, con la hibridación in situ por fluorescencia para neoplasias con resultados indeterminados.

Introducción

La oncoproteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano HER-2/*neu* o *c-erbB-2* se sobreexpresa en 20% a 25% de las neoplasias invasivas de la mama. Estudios previos habían apoyado la importancia de dicha sobreexpresión



Información adicional en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract, full text, aprobación y patrocinio.

tumorales se tomaron en conjunto. Sin embargo, cuando se excluyó el grupo con 2+, dicho índice de concordancia aumentó al 96.1%. Entre las secciones de tumores negativas por HISF, solamente 1.2% tenía puntuación por IH 3+, y las secciones remanentes fueron negativas (58.5%) o indeterminadas (40.3%).

Cuando los resultados positivos por HISF se dividieron en niveles de amplificación genética bajos y altos, sólo el 2.8% del grupo de nivel alto tuvo resultados por IH negativos, y la mayoría de esas secciones tumorales tenían puntuaciones por IH de 3+ (77.9%) o 2+ (19.3%). En el grupo de nivel bajo, el 32.7% tenía puntuación por IH de 3+, y los resultados de las pruebas remanentes demostraron predominantemente puntuación 2+ (54.9%), con 12.5% de resultados negativos por IH.

Comentario

Los métodos de rastreo para el HER-2 son actualmente discutidos en forma acalorada entre los patólogos y oncólogos involucrados en el manejo de las neoplasias de la mama, sin llegar a un acuerdo sobre las prácticas estandarizadas. Si bien los patólogos generalmente efectúan el rastreo inicial por IH, con confirmación por medio de HISF para los resultados indeterminados del rastreo por IH, los estudios clínicos con trastuzumab informaron mayor valor predictivo de la HISF para la respuesta al tratamiento, lo que sugiere que debería ser empleado como examen inicial. Sin embargo, cuando los resultados por IH con puntuaciones 3+ se analizaron separadamente de los resultados indeterminados 2+ en los mismos ensayos, la IH fue predictiva de la respuesta.

El trastuzumab actúa a nivel proteico y no a nivel genético, y si bien ese nivel proteico refleja directamente el estado genético y puede por lo tanto ser determinado por HISF, los datos muestran que la respuesta a trastuzumab en pacientes con puntuaciones por IH positivas está presente con independencia de la amplificación genética, lo que argumenta a favor de la existencia de un mecanismo alternativo de sobreexpresión proteica distinto de la amplificación genética. La expresión proteica como elemento predictivo de la respuesta clínica independientemente del estado genético, apoya una verdadera base biológica para la discrepancia entre los dos métodos.

Otra área de interés es la significación clínica incierta de la amplificación genética de nivel bajo. De acuerdo con los autores, ningún estudio previo había informado acerca de la relación entre dicha amplificación de nivel bajo y la respuesta al trastuzumab. Es posible que esa categoría de pacientes pueda estar correctamente clasificada clínicamente como indeterminada para la amplificación. Hasta que estén disponibles datos que evalúen esa amplificación de nivel bajo, todos los otros pacientes elegidos cuyos resultados de los tests se encuentren comprendidos dentro de esa gama, continuarán recibiendo trastuzumab sin determinación segura de su respuesta al tratamiento. En el presente ensayo, la fracción de pacientes con amplificación de nivel bajo constituyó el 47.4% de las secciones tumorales positivas.

Este estudio demostró correlación muy estrecha entre la IH y la HISF como parte de un programa de control de calidad y seguridad. Los resultados negativos de las pruebas por IH predijeron adecuadamente los resultados por HISF en el 97.2% de las secciones tumorales, con índice de falsos negativos del 2.8%, y las razones para estos muy bajos resultados son multifactoriales. Incluyen la interpretación de los resultados en la misma institución, y que el rastreo por HISF ha mejorado el control de calidad y seguridad del análisis por IH del HER-2 en la institución. De la misma manera, algunos de los elevados índices de falsos negativos y falsos positivos por IH son secundarios a múltiples factores; se podría enumerar la falta de adhesión a medidas estrictas de control de calidad para aceptar o rechazar el resultado de una prueba, y la ausencia de programas internos de control para identificar las sobrepuntuaciones o subpuntuaciones de los resultados obtenidos por medio de la IH.

Las consideraciones de tipo prácticas y económicas tienden a favorecer a la IH sobre la HISF como elemento de detección inicial; estos datos son muy importantes debido a la alta incidencia de las neoplasias mamarias.

El tiempo adicional destinado para el rastreo y la puntuación por medio de la HISF por los patólogos, es también desproporcionadamente elevado en comparación con la IH.

El análisis inicial por IH y la confirmación de los resultados indeterminados por HISF ha sido propuesto por muchos investigadores, señalan los autores, y algunos sugirieron la confirmación de los resultados tanto positivos como indeterminados por medio de la HISF. Otros estudios favorecen la detección por medio de la HISF como examen inicial.

En conclusión, el rastreo seguro del HER-2 para las neoplasias de la mama se puede obtener empleando IH con análisis complementario por HISF, para aprovechar las fortalezas de cada una de esas tecnologías. Tal algoritmo de abordaje resulta especialmente importante dado el número en aumento de biomarcadores predictivos y pronósticos en oncología.



Información adicional en www.sicisalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa, *abstract*,
full text, aprobación y patrocinio.

3 - Manejo de Mujeres Posmenopáusicas con Hemorragias

Epstein E y Valentin L

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

[Managing Women with Post-Menopausal Bleeding]

Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology
18(1):125-143, Feb 2004

La determinación del espesor del endometrio es un método simple y seguro para la estimación del riesgo de neoplasias endometriales en mujeres posmenopáusicas con hemorragias.

Normas para el manejo de mujeres posmenopáusicas con hemorragias

Las hemorragias en la posmenopausia (HPM) constituyen el síntoma más común del cáncer de endometrio, por lo que todas las mujeres que presenten dicho signo deben ser evaluadas exhaustivamente. Luego de efectuar el examen clínico y el extendido cervical deben ser sometidas a examen ecográfico transvaginal, ya que dicha estrategia como elemento de investigación primaria parece ser más efectiva en relación con su costo que la biopsia de endometrio. La hidrosonografía o ecografía transvaginal suplementada con infusión salina puede ayudar incluso a identificar el método de biopsia más adecuado cuando ésta se requiera. Existe gran evidencia científica de que las determinaciones del espesor endometrial por ecografía transvaginal (ET) pueden discriminar en forma segura entre las mujeres con riesgo de cáncer endometrial bajo y alto, si se utiliza un valor de corte de 5 mm o superior para definir el endometrio patológico.

Determinación del espesor del endometrio

La medición del endometrio en las mujeres posmenopáusicas es frecuentemente más dificultosa que en las mujeres de edad fértil debido a la posición más vertical del útero, a la presencia de calcificaciones vasculares, y al límite más difuso entre el endometrio y el miometrio. En las mujeres cuyo útero no puede ser evaluado el cáncer endometrial es común y, cuando el endometrio es indistinguible o no determinable, el examen debe ser interpretado como no diagnóstico y se deben emplear otros

métodos para su evaluación. La hidrosonografía es de utilidad en esos casos, ya que permite visualizar más claramente el endometrio, medir su espesor y elegir el procedimiento adecuado de muestreo cuando se requiera.

La reproducibilidad intraobservador e interobservadores de la medición del espesor endometrial parece ser clínicamente aceptable; dos metaanálisis y un consenso recientes referentes a la capacidad de la ET para detectar patología endometrial en mujeres con HPM concluyeron que el valor predictivo negativo de un endometrio de 4 mm o menos era muy alto. Estos análisis demostraron que el posible índice negativo asociado con el endometrio delgado era de 0.1, sin tener en cuenta el tipo de terapia de reemplazo hormonal (TRH) empleada. Al utilizar un valor de corte de 5 mm o más para definir patología endometrial, la ET identificó el 95% de las mujeres con patología del endometrio entre aquellas que no empleaban TRH, y al 91% de aquellas que la utilizaban, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el índice de falsos positivos fue mayor entre las mujeres que utilizaron TRH (23%), que entre las que no la emplearon (8%), posiblemente este índice pueda disminuirse si el espesor del endometrio es determinado dentro de la semana posterior a la ingesta de progestágenos entre las mujeres con TRH secuencial.

Manejo de mujeres con HPM y endometrio de 4 mm o menor

Existe muy poca evidencia científica para responder la pregunta acerca de si es seguro no realizar una toma de muestra endometrial en mujeres con HPM y engrosamiento del endometrio menor o igual a 4 mm, o si debe realizarse dicho muestreo. Si bien se sabe que el riesgo entre esas mujeres es muy bajo (0.1% a 1%) y que no presentan mayores probabilidades de presentar cáncer de endometrio en etapas posteriores de la vida que la población general, al omitir ese examen no se podrán detectar aproximadamente 4% de las neoplasias. Por otra parte, no se conoce la seguridad de los distintos métodos de muestreo endometriales en dichas mujeres.

Los resultados de un estudio aleatorizado y un ensayo prospectivo sugieren que si las mujeres con HPM y endometrio menor o igual a 4 mm son controladas por medio de ecografía, se debe efectuar toma de muestra si el endometrio aumenta su espesor a 5 mm o más. De todas maneras, el riesgo de cáncer de cuello de útero puede ser mayor en las mujeres con HPM y endometrio delgado, debido a que en ellas es probable que no se encuentre la causa de la hemorragia, ya que las pequeñas neoplasias cervicales pueden no ser diagnosticadas por medio de la ecografía transvaginal. Por lo tanto, es necesario efectuar el extendido citológico cervical en todas las mujeres con HPM, y es particularmente importante si no se llevan a cabo dilatación fraccionada y legrado.

Manejo de las mujeres con HPM y engrosamiento del endometrio de 5 mm o más

En estos casos se debe efectuar biopsia de endometrio, debido a que el 80% de las pacientes presentan patología endometrial, fundamentalmente con un patrón de crecimiento focal, en el cual la dilatación y el legrado fracasan frecuentemente. Para obtener un diagnóstico confiable, a estas pacientes se les debe efectuar histeroscopia operatoria para que las lesiones focales puedan ser removidas completamente bajo visión directa. Además, existe evidencia que demuestra que todas las lesiones polipoides en la cavidad uterina de mujeres con HPM deben ser completamente extraídas para comprobar su benignidad o no, evitar su mayor crecimiento futuro y debido a que tanto los pólipos como la hiperplasia endometrial parecen ser factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio.

Hidrosonografía

La sensibilidad de la hidrosonografía con respecto a la detección de las lesiones focales en crecimiento intrauterino oscila entre 93% y 100%, la especificidad es de 75%, el valor

predictivo positivo de 93%, y el negativo de 80%, con índice de falsos positivos entre 6% y 15% cuando se utiliza histeroscopia o histerectomía como parámetro de referencia, si bien no puede distinguirse entre las lesiones benignas y malignas. El método presenta ventajas frente a la histeroscopia ambulatoria, ya que es menos doloroso, mejor tolerado por las pacientes, menos costoso, fácil de aprender y rápido de realizar.

Algunos médicos utilizan para su práctica catéteres de alimentación pediátricos que son más suaves y plegables, aunque otros prefieren un catéter de inseminación rígido con extremo flexible, que es más fácil de insertar a través del cuello con instrumentación adicional mínima.

La cantidad de exámenes hidrosónográficos subóptimos disminuye con la mayor experiencia y, en el caso de estenosis cervical, escasa visualización de la cavidad por burbujas de aire o posición uterina desfavorable, éstas pueden ser solucionadas pasando una sonda uterina a través de la estenosis cervical, llenando el catéter antes de la inserción para evitar las burbujas de aire y manejando la posición uterina con la mano libre.

Si bien no existen estudios específicamente diseñados para analizar si el método afecta el pronóstico del cáncer de endometrio por facilitación de la diseminación de células malignas, la experiencia actual con la histeroscopia previa a la histerectomía no hace presumir ningún efecto negativo.

Los vasos que entran al endometrio pueden también ser visualizados por examen mediante ecografía Doppler color, la presencia de un "vaso de alimentación" puede predecir la presencia de lesión focal uterina. La sensibilidad es de aproximadamente 88% y la especificidad oscila en los estudios clínicos realizados entre 48% y 62%.

Estimación del riesgo de cáncer de endometrio por medio de otros métodos de determinación del espesor endometrial

En una población no seleccionada de mujeres con HPM, la probabilidad de cáncer de endometrio es aproximadamente 10 veces menor en las pacientes con TRH que entre las que no la emplean, ya que en aquellas la hemorragia es mayormente debida a trastornos disfuncionales más que por anomalías orgánicas. Además, el empleo de TRH combinada en forma continua puede reducir el riesgo de cáncer uterino. Por otra parte, varios autores encontraron que el aumento del índice de masa corporal y la diabetes eran factores independientes de riesgo para el cáncer de endometrio.

Ciertas características ecográficas son sugestivas de pólipos endometriales y otras de cáncer de endometrio. Sin embargo, las conclusiones de los datos extraídos de los estudios que tratan de determinar la capacidad de la morfología endometrial para predecir el diagnóstico histopatológico en las mujeres con HPM son controvertidas.

Varios autores encontraron que el volumen del endometrio determinado por ecografía tridimensional resultaba superior a la medición del espesor endometrial para la detección de las neoplasias, con sensibilidad de 100% y especificidad de 99%. Sin embargo, cuando se midió el volumen en forma prospectiva, la sensibilidad cayó a 70% y la especificidad se mantuvo en 98%. Los resultados son, por lo tanto, controvertidos y el valor clínico de la ecografía tridimensional para el diagnóstico de estas entidades resulta incierto.

Otros autores propusieron el empleo del Doppler espectral para examinar las arterias uterinas endometriales o subendometriales; algunos resultados sugieren su utilidad para diferenciar el endometrio benigno del maligno, si bien otros no han encontrado resultados convincentes.

Las imágenes ecográficas con Doppler de potencia muestran la intensidad de desplazamiento del espectro Doppler y reflejan el número de eritrocitos que fluyen a través de los vasos sanguíneos, por lo que presentan gran capacidad para visualizar los vasos irregulares y tortuosos, lo que las convierte en una técnica para determinar y caracterizar los vasos intratumorales. Los resultados de los estudios emprendidos son diversos y aunque las ramificaciones vasculares tendieron a ser más

comunes entre las mujeres con neoplasias que entre aquellas con endometrio indemne (90% *versus* 64%) la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Resumen

La determinación del espesor endometrial por medio de la ecografía transvaginal en mujeres con HPM discrimina con seguridad entre aquellas con riesgo de cáncer de endometrio alto y bajo. Resulta adecuado un valor de corte de 5 mm o más para indicar patología del endometrio para todas las mujeres, sin tener en cuenta el empleo o no de TRH, si bien el índice de falsos positivos es mayor entre las pacientes que reciben TRH. En las mujeres en que no puede determinarse el espesor del endometrio la patología endometrial es común, por lo que se requiere mayor evaluación diagnóstica. Resulta razonable no efectuar toma de muestra del endometrio en mujeres cuyo espesor es de 4 mm o menos, aunque las consecuencias de esta estrategia a largo plazo deben ser más investigadas. La patología de endometrio es muy común entre las mujeres con HPM y endometrio de 5 mm o más; casi todas las lesiones patológicas demuestran patrón de crecimiento focal en la histeroscopia. La dilatación fraccionada, el legrado y las tomas de muestras únicas por consultorio externo frecuentemente fracasan para remover las lesiones de crecimiento focal, por lo que deben ser extraídas empleando hidrosónografía o histeroscopia en el consultorio, en todas las mujeres con HPM y endometrio de 5 mm o más. La hidrosónografía puede detectar en forma rápida y segura las lesiones focales, con sensibilidad del 93% al 100% y especificidad entre el 85% y el 94%. Posiblemente pueda utilizarse la presencia de "vasos de alimentación" en los exámenes por ecografía Doppler para predecir la existencia de lesiones focales, y podría ser además de utilidad en los casos de fracaso de la hidrosónografía. Si se detectan lesiones focales en crecimiento se debe efectuar su resección histeroscópica.

En conclusión, señalan los autores, la determinación del espesor del endometrio es un método simple y seguro para estimar el riesgo de neoplasia endometrial entre las mujeres con HPM; en tanto que la contribución de la evaluación de la morfología por ecografía, Doppler espectral, Doppler color o de potencia y ecografía tridimensional con o sin infusión salina en la cavidad uterina resultan todavía métodos inciertos para el correcto diagnóstico del cáncer de endometrio.



Información adicional en www.siccsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía completa, *abstract*, *full text*, aprobación y patrocinio.

2 - Identificación y Manejo de las Predisposiciones Hereditarias en las Neoplasias de Mama y de Ovario (Actualización a 2004)

Eisinger F, Bressac B, Castaigne D y colaboradores

Département d'Oncogénétique, Institut Paoli-Calmettes, Marsella, Francia

[*Identification et Prise en Charge des Prédispositions Héritaires aux Cancers du Sein et de l'Ovaire (Mise à Jour 2004)*]

Bulletin du Cancer 91(3):219-237, Mar 2004

Estudio de revisión sobre la variabilidad de las posiciones tomadas frente a la identificación y el manejo de las predisposiciones hereditarias relacionadas con las neoplasias de mama y de ovario.

Introducción

Un grupo de expertos se reunió por iniciativa del Ministerio de Salud de Francia para actualizar en 2004, las recomendaciones publicadas en 1998 y 1999.

Epidemiología

En lo que respecta al número de neoplasias que se desarrollan en personas con predisposición genética, se puede retener la cifra de 5%. La frecuencia de las personas portadoras de una mutación constitucional deletérea (MCD) de BRCA1 o BRCA2 puede ser estimada en 1 persona cada 300 a 800, y el riesgo de estar afectada por cáncer de ovario antes de los 45 años es del 10% en caso de mutación de BRCA1 y de menos del 1% en caso de mutación de BRCA2.

El riesgo anual de cáncer contralateral en una mujer afectada por neoplasia de mama puede ser evaluado entre 3.8% y 6.4% para BRCA1, y entre 2.1% y 4.2% para BRCA2.

Los diferentes pronósticos de las neoplasias de mama o de ovario entre las mujeres con MCD de BRCA son motivo de debate, pero sin impacto sobre las decisiones terapéuticas.

Entre las portadoras de una MCD de BRCA los riesgos conciernen principalmente a la mama y al ovario, aunque igualmente se puede producir: riesgo mayor probable de cáncer de páncreas, en particular para BRCA2; falta de confirmación para el riesgo de melanoma; riesgo mayor muy importante para cáncer de trompas de Falopio; falta muy probable de riesgo mayor para el cáncer colorrectal.

No es posible hasta hoy decidir si la interpretación clínica de las MCD, es decir el nivel de riesgo evaluado, debe tener o no en cuenta la historia familiar, al igual que, en caso de ausencia de mutación deletérea individual en una familia BRCA positiva con numerosos casos, si existe un real retorno al nivel de riesgo de la población estándar o si persiste el riesgo levemente más elevado.

Ningún argumento, fuera de las diferencias entre BRCA1 y BRCA2, permite otorgarle sentido a que la eventual asociación de las mutaciones "agresivas" podría aumentar la incidencia de los cánceres de mama y de ovario, aunque cofactores tales como la píldora anticonceptiva podrían oponer las variaciones de incidencias.

Consultas

La finalidad de los exámenes en el curso de la primera consulta es confirmar o descartar el diagnóstico de enfermedad genética en una persona que presenta los síntomas; investigar, en una persona asintomática, las características de uno o varios genes susceptibles de producir en un plazo dado el desarrollo de una patología en la misma persona o en su descendencia.

La posición de los expertos de este grupo es considerar que el equipo multidisciplinario debería poder movilizar a los especialistas siguientes: cancerólogo, genetista, biólogo con formación en genética molecular, cirujano, radiólogo, ginecólogo, psicólogo clínico, médico tratante y a todo otro especialista cuya presencia pueda ser de utilidad para la discusión de un caso clínico.

Luego de haber verificado la realidad de la demanda, el objetivo de la consulta es evaluar la probabilidad de la existencia de una MCD y describir las posibilidades de descartar o de confirmar dicha hipótesis por medio de tests de genética molecular; evaluar los riesgos de neoplasias (RN) en la persona que consulta; describir las diferentes estrategias adaptadas a los distintos niveles de riesgo.

Los RN son el promedio ponderado por la probabilidad de tener una MCD, que va de 1 a 0, de los riesgos observados en caso de MCD (penetrancia) y en población esporádica. La fase inicial de cálculo de la probabilidad de que la consultante presente una anomalía genética es primordial porque condiciona de manera importante las indicaciones de biología molecular y permite interpretar un resultado negativo si se trata de un primer análisis en la familia.

Los elementos que tienen valor predictivo significativo y que pueden ser utilizados para el cálculo *a priori* de que una persona presente una MCD de alguno de los genes conocidos de BRCA son las características anatomopatológicas de las neoplasias; de sexo y edad de la persona, y de localización y edad de aparición de las neoplasias en la familia.

Las informaciones sobre las anomalías genéticas están sometidas a las reglas clásicas del secreto médico. En lo que respecta a la realización de pruebas en una persona indemne en primera intención en una familia, existen dos etapas: la legitimidad del análisis y su optimización. La legitimidad se obtiene por el consentimiento de la persona informada y la probabilidad *a priori* de encontrar una MCD, que oscila entre un nivel inferior en que no es recomendado hacer el análisis (probabilidad < 10%) y un nivel superior en el cual la prueba está recomendada (> 25%). La información sobre los resultados obtenidos es particularmente importante, y las pacientes se deben beneficiar con el ofrecimiento de seguimiento médico, apoyo psicológico y control de calidad de los procedimientos.

Las pruebas de genética molecular deben ser realizadas en laboratorios validados y en los cuales se desempeñen médicos especializados. Los resultados deben contener elementos que aseguren tanto la identificación del individuo como de la muestra analizada, y deben ser presentados de manera clara y explicados por un especialista no biólogo.

Las estrategias de manejo médico son aplicables a dos grupos de personas: individuos que tienen una MCD e individuos en los que no se sabe si son portadores o no de una MCD debido a que no se les realizó el análisis o presentan análisis negativo sin MCD identificada previamente en la familia. Para guiar las decisiones en estas personas se han definido tres subgrupos: 1) un nivel por encima del cual las personas son consideradas como cercanas a las que presentan una MCD y en quienes se proponen procedimientos, 2) un nivel muy cercano al de las personas que son consideradas con riesgo estándar y en quienes las intervenciones no se consideran adecuadas y 3)

entre esos dos niveles existe una categoría intermedia en la cual las decisiones deberían ser individuales.

Riesgo de cáncer de mama en personas asintomáticas

Detección

Autoexamen de las mamas: no parece ser eficaz en la población general, por lo que la posición de los expertos es la de no preconizar dicho examen en las mujeres en riesgo.

Examen clínico por un médico: los datos de la literatura confirman la eficacia de esta acción aun en caso de antecedentes familiares, aunque resta por esclarecer la edad de comienzo (¿a los 20 a 25 años?) y la periodicidad (¿cada 4 a 6 meses?). Se preconiza para las pacientes con una MCD de BRCA o cuya probabilidad de tener una MCD es mayor al 5% a 15%.

Semiología radiológica

El análisis de las mamografías de mujeres portadoras de MCD de BRCA ha demostrado que tienen tendencia a presentar mamas densas escasamente contrastadas y con textura engrosada. El riesgo de neoplasia aumenta con la densidad de la mama y éste es el factor predictivo independiente más significativo de la sensibilidad mamográfica, que va desde el 98% para las mamas "grasosas" (tipo de densidad Birads 1 del *American College of Radiology*) hasta el 48% para las mamas extremadamente densas.

La confiabilidad de la mamografía es mayor en las mujeres genéticamente predispuestas que entre las de igual edad sin MCD. De todas maneras, ningún estudio específico ha puesto en evidencia alguna relación con la reducción de la mortalidad relativa al cáncer de mama. La radiosensibilidad mamaria es muy fuerte durante los primeros 20 años y cae bruscamente luego. Después de los 30 años, el riesgo real para las dosis de rayos X utilizadas es casi nulo. Estas dosis son mayores cuando la mama es más densa, como en el caso de las mujeres jóvenes, y más aún en las mujeres genéticamente predispuestas. Los resultados falsos negativos producen retardo del tratamiento y no existen datos específicos que permitan juzgar la importancia del problema de los falsos positivos. La ecografía complementaria aumenta significativamente la detección de pequeñas neoplasias, particularmente entre las mujeres en riesgo, si bien su inconveniente es el de aumentar los falsos positivos.

La posición de los expertos es preconizar para las mujeres de alto riesgo un protocolo de manejo estandarizado, la dupla mamografía con ecografía parece un elemento útil para proponer, reiterándose la mamografía todos los años.

En presencia de anomalía de Birads 3 es preferible realizar citopunción con aguja fina o microbiopsia antes que una simple vigilancia, especialmente si se examina una mujer con MCD.

Si se tienen en cuenta datos recientes acerca de la mayor densidad de las mamas en las mujeres genéticamente predispuestas, de la duda concerniente a su sensibilidad potencial a las radiaciones ionizantes y de la necesidad de comenzar tempranamente la detección, se aconseja la utilización de los sistemas numéricos con control de calidad de los aparatos, ya que la dosis de exposición a los rayos X es menor que con la mamografía convencional.

Prevención y reducción de riesgos

La anticoncepción oral no puede ser considerada como elemento de quimioterapia ni como estrategia contraindicada entre las mujeres con antecedentes familiares de neoplasias de mama o de ovario, aunque el debate sigue abierto.

La posición de los expertos en cuanto a la terapia de reemplazo hormonal es considerar que los antecedentes familiares estimados como no significativos no deben ser tenidos en cuenta durante la evaluación de los riesgos y beneficios de la terapia hormonal.

No existe ningún estudio prospectivo con quimioprevención llevado a cabo específicamente entre mujeres con MCD BRCA1 o BRCA2, aunque los ensayos retrospectivos o de intervención sugieren que sería adecuado utilizar quimioprevención en

mujeres posmenopáusicas BRCA2 positivas, y en las formas BRCA1 y BRCA2 negativas.

Existen tres tipos de mastectomía: total, total con conservación de la cubierta cutánea y la subcutánea, que conserva además la placa areolopezonaria. Cualquiera sea la técnica utilizada, existe una prolongación axilar de la glándula que es, con el pezón, la zona en donde se presenta la mayor cantidad de neoplasias posmamectomía. La elección de la técnica se basa en obtener una exéresis glandular lo más completa posible, por lo que debe involucrar todas las prolongaciones accesorias, particularmente axilares y subclaviculares, así como de la región retroareolar.

Riesgo de cáncer de ovario en personas asintomáticas

La investigación clínica sistemática no puede ser presentada como elemento de utilidad para reducir significativamente la mortalidad, si bien es realizada. El diagnóstico por imágenes asociado con los marcadores clásicos es decepcionante, comentan los autores, con la posibilidad, a la vez, de falsos positivos y tumores de estadio muy evolucionado que aparecen entre dos exámenes. La historia natural del cáncer de ovario es poco favorable para su investigación, ya que no existe ensayo de eficacia en la evaluación de una población con riesgo genético.

La anticoncepción oral podría reducir el riesgo de cáncer de ovario en una población con una MCD de BRCA, como lo hace entre la población general, aunque los datos disponibles son insuficientes para proporcionar una base para las recomendaciones.

Si bien todas las cirugías pelvianas reducen el riesgo de cáncer de ovario, el nivel de protección más importante se obtiene con la ovariectomía bilateral. La aneختomía, y no la simple ovariectomía, debido a su nivel de eficacia, se recomienda para las mujeres que presentan una MCD de BRCA1 o BRCA2.

Personas en período de tratamiento

Cáncer de mama

El índice de recaídas local no está influido por el estado BRCA. El índice de recidiva local o segunda neoplasia homolateral parece ser muy elevado (50% en 12 años). El carácter BRCA positivo no contraindica el tratamiento por radioterapia, cuya eficacia y toxicidad son equivalentes, ni la indicación de tamoxifeno, que mantiene conservada su eficacia.

La posición de los expertos es que la cirugía conservadora continúa siendo adecuada en vista de los resultados similares a los observados en situación esporádica, por lo que esta opción debe ser propuesta siempre que sea posible en razón de las características del primer tumor.

Cáncer de ovario

Los datos sobre el estado BRCA como factor pronóstico independiente indican mejor pronóstico, tal vez relacionado con mayor quimiosensibilidad, con impacto potencial en la sobrevida, si bien las indicaciones de quimioterapia y hormonoterapia no se modifican, hasta el presente, debido al estado BRCA positivo.

Conclusión

El grupo de expertos propone, en orden decreciente, una fuerte recomendación concerniente a la cirugía profiláctica de ovario una vez que el proyecto parental esté completado, con recomendación de hormonoterapia hasta los 50 años; recomendación para la elección entre una evaluación mamográfica anual y la mastectomía profiláctica; posibilidad de participación en estudios evaluativos que conciernen en particular al diagnóstico por imágenes de la mama; aunque hay controversia con respecto a la indicación de tamoxifeno, sin embargo se propone a partir de los 50 años.

El contexto tan dinámico de este campo de la medicina hace de este estudio una etapa y no un fin. En particular, concluyen los autores, la evolución de las posiciones asumidas en relación con el manejo de los factores hereditarios en las neoplasias de mama y de ovario se verán favorecidas por la realización de estudios científicos.

4 - Síndrome Antifosfolípido en el Embarazo

Carp HJ

Department of Obstetrics and Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, University of Tel Aviv, Tel Hashomer, Israel

[*Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy*]

Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 16:129-135, 2004

El síndrome antifosfolípido es un factor importante de riesgo de numerosas complicaciones obstétricas. Recientemente se produjeron avances en la interpretación del papel de los anticuerpos y de su mecanismo de acción y en el diagnóstico de la entidad.

Introducción

Los criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido (SAPL) más aceptados son los del consenso internacional de Sapporo, para los que la pérdida de la gestación es la muerte fetal inexplicada de un feto morfológicamente normal después de las primeras 10 semanas de gestación o tres o más abortos consecutivos antes de las primeras 10 semanas de gestación. Desde el punto de vista bioquímico es necesaria una prueba positiva para anticoagulante lúpico (LA) o la presencia de un título moderado o alto de IgG o IgM anticardiolipina en dos ocasiones como mínimo, al menos con seis semanas de diferencia.

La mayoría de las manifestaciones clínicas se relacionan con trombosis venosa y arterial. El síntoma obstétrico que motiva la consulta ginecológica habitualmente es la pérdida de la gestación, clásicamente, en el segundo o tercer trimestre de la gestación y a menudo luego de retardo del crecimiento. Los anticuerpos antifosfolípidos (aAPL) también han sido involucrados en otras formas de interrupción de la gestación durante el primer trimestre. El síndrome es primario cuando no hay evidencia de otras patologías autoinmunes y secundario en el contexto de estas enfermedades. A pesar de la existencia de

criterios diagnósticos existe gran controversia. En este artículo, el experto analiza esencialmente los puntos más problemáticos en la interpretación de la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio

Además de los anticuerpos anticardiolipina y del LA se han definido otros anticuerpos asociados con el síndrome cuya relación aún debe ser confirmada. Los anticuerpos contra fosfatidilinositol, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina son un ejemplo. Recientemente se reconoció que la glucoproteína 1 BETA2 (β 2GP1) es el cofactor necesario para la detección de los anticuerpos anticardiolipina y del LA. Si bien los anticuerpos anti- β 2GP1 tienen elevada especificidad en el diagnóstico de SAPL (98%), la sensibilidad es demasiado baja para que se utilicen con sistematicidad. Frecuentemente existe concordancia entre la presencia de anticuerpos anticardiolipina y el LA pero no son idénticos. El LA puede reaccionar con fosfolípidos distintos de la cardiolipina y con proteínas diferentes de la β 2GP1, mientras que algunos anticuerpos anticardiolipina y anti- β 2GP1 pueden no tener actividad anticoagulante.

El LA se describió primeramente en 1952 en ciertos pacientes con lupus eritematoso sistémico, este factor parece ser el más específico en el SAPL. El diagnóstico *in vitro* se basa en la prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos como el tiempo de protrombina, el tiempo de recalcificación y la prueba de coagulación con caolín. El tiempo parcial de tromboplastina activada es la prueba diagnóstica que se usa con mayor frecuencia. La prueba con veneno de víbora de Russell diluido parece ser más sensible que la prueba con caolín. Llamativamente, el LA tiene efectos opuestos *in vivo* e *in vitro*. La prolongación de las pruebas de coagulación se debe esencialmente a la acción inhibitoria del anticuerpo sobre el componente fosfolípido que se agrega experimentalmente, como la tromboplastina, que es un factor de la coagulación que induce activación de plaquetas.

Actualmente la búsqueda de anticuerpos anticardiolipina se basa en ensayo inmunoenzimático (ELISA) que, sin embargo, no es suficientemente específico cuando hay un título bajo de anticuerpos. Asimismo, es difícil la comparación de los resultados de un laboratorio a otro. Es por ello que este parámetro se considera de valor cuando vuelve a ser positivo con 6 semanas de intervalo y cuando el título es elevado (por encima de las 40 GPL).

Mecanismos de acción

Se ha visto que los anticuerpos antifosfolípidos (aAPL) causan directamente pérdida del embarazo. Además, la inmunización de ratones con anticuerpos humanos se asocia con las mismas manifestaciones clínicas del SAPL.

Se sabe que los aAPL requieren un cofactor (apolipoproteína H o BETA2GP1) y actualmente se considera que los anticuerpos en realidad están dirigidos contra este cofactor. La unión de los anticuerpos a las membranas celulares—incluso al trofoblasto—se acompaña de daño o activación. Esta última puede estar mediada por citoquinas, por ejemplo la interleuquina 3, involucrada en la implantación y descendida en el SAPL. La administración de esta citoquina evita la pérdida fetal en el APS experimental.

Los aAPL actúan esencialmente mediante trombosis, por interferencia en el equilibrio entre prostaciclina y tromboxano y por alterar la expresión de moléculas de adhesión en elementos trofoblásticos.

La activación celular induce aumento de la expresión de moléculas de adhesión con adhesión de leucocitos a la superficie de las células endoteliales. Los aAPL tienen acción trombogénica y pueden comprometer la función de la aneXina V entre las células y el trofoblasto. Esta proteína se une a los fosfolípidos y tiene fuertes propiedades anticoagulantes. Los aAPL también pueden interferir con la vía antitrombótica de la proteína C.

Se ha visto que los aAPL inhiben la liberación de ácido araquidónico, un requisito esencial para la producción de prostaciclina, fuerte inhibidor fisiológico de la agregación de

plaquetas e importante vasodilatador. Los aAPL aumentan la concentración de tromboxano, con lo cual se altera el equilibrio de los productos del metabolismo del ácido araquidónico.

Las células del citotrofoblasto expresan fosfolípidos en su superficie y es posible que los aAPL dañen el trofoblasto. Las mujeres con estos anticuerpos tienen descenso de las membranas vasculosinanciales y mayor fibrosis, así como vellosidades hipovasculares e infartos. Los cambios pueden ser primarios o secundarios a trombosis.

En el hombre, la infección con el virus varicela se asoció con la producción de aAPL. Aunque el virus de la inmunodeficiencia humana y los virus de hepatitis A, B y C también se asocian con la producción de aAPL, en estas situaciones no son dependientes de la $\beta 2$ GP1.

Prevalencia

Varía según la población analizada. Se encontró LA y aAPL en el 0.2% y en el 2%, respectivamente, de las mujeres con embarazos normales. Una revisión de 16 trabajos mostró una prevalencia de anticuerpos anticardiolipina del 4.6% al 50.7% (promedio: 15.5%) y de LA de 0 al 14% (promedio: 8.3%). En mujeres con antecedente de pérdida de la gestación en el segundo trimestre, la prevalencia puede ser mucho mayor, del 30%.

Hallazgos clínicos

Las manifestaciones clínicas pueden ser leves o graves. Puede haber únicamente compromiso de la gestación o también otros síntomas autoinmunes. La mayoría de las manifestaciones pueden explicarse por la vasculopatía y la oclusión de pequeños vasos por agregación plaquetaria y trombosis. Puede haber antecedente de trombosis arterial o venosa, de ataque isquémico transitorio, de embolia pulmonar, de accidente cerebrovascular y de infartos renales. También puede observarse fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis*, hipertensión pulmonar, ceguera fugaz y hemiplejía. Ocasionalmente el síndrome puede ser brusco y muy grave.

La pérdida de la gestación puede ocurrir en cualquier momento, puede haber disfunción de placenta en el tercer trimestre, retardo del crecimiento intrauterino y preeclampsia. Cualquiera de estos efectos puede estar o no asociado con trombocitopenia. Muchas de las interrupciones en la gestación ocurren en etapas tardías del embarazo. Aunque no hay acuerdo en términos de la incidencia de pérdida en relación con los aAPL, se ha comunicado una frecuencia de hasta el 90%. No obstante, en muchos de los estudios al respecto no se tuvieron en cuenta en forma estricta los criterios propuestos en Sapporo.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas incluyen aspirina, esteroides, anticoagulantes (heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular) e inmunoglobulina. Los corticoides sólo se utilizan ocasionalmente por que su eficacia es incierta y porque se asocian con importantes efectos adversos como parto pretérmino y retardo en el crecimiento. No obstante, en la mayoría de las investigaciones no se efectuó control según la presencia de anticuerpos anti- β GP1 ni otros factores de confusión, como aberraciones cromosómicas en los fetos abortados. Los corticoides, sin embargo, podrían estar indicados en presencia de vasculitis.

Las modalidades más comunes de terapia incluyen heparina y aspirina en dosis bajas. Las heparinas de bajo peso molecular presentan algunas ventajas en relación con la heparina no fraccionada: son más biodisponibles y tienen vida media más larga por lo que pueden administrarse una única vez por día. Asimismo, la trombocitopenia inducida por heparina parece ser menos frecuente con estos nuevos preparados. Sin embargo, la ventaja más importante es que no existe superposición entre el efecto anticoagulante y el antitrombótico y no se produce sangrado, de manera tal que incluso puede realizarse cesárea. Aun así, esta modalidad de tratamiento –si bien parece aumentar el índice de nacidos vivos– podría tener un efecto leve

sobre otras complicaciones obstétricas: preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino.

En tres estudios descriptivos que compararon el efecto del tratamiento con inmunoglobulinas con otras formas de terapia se encontró un índice de nacidos vivos de 80% a 90%. En cambio, dos trabajos comparativos no encontraron ventajas en relación con prednisona y aspirina o con heparina y aspirina. Sin embargo, el tratamiento con gammaglobulina podría reducir la incidencia de preeclampsia, de restricción del crecimiento intrauterino y de nacimiento pretérmino en comparación con otras estrategias de tratamiento. El costo elevado de la gammaglobulina en dosis altas es un factor limitante.

Conclusiones

Existen dificultades en el diagnóstico del síndrome antifosfolípido y no hay pautas de tratamiento establecidas. En los estudios al respecto es importante la definición correcta de las enfermas y la consideración de factores de confusión como las aberraciones cromosómicas. Es de esperar que se incorporen nuevas técnicas diagnósticas más específicas.



5 - Tratamiento del Parto Pretérmino en Gestaciones Múltiples

Hill WC

Department of Obstetrics and Gynecology, Sarasota Memorial Hospital, Sarasota, Florida, EE.UU.

[Treatment of Preterm Labor in Multiple Gestations]

Clinical Obstetrics and Gynecology 47(1):216-226, Mar 2004

El parto pretérmino sigue siendo una complicación frecuente y compleja de tratar, más aun en el caso de embarazos múltiples. El experto analiza la evidencia disponible en relación con las diversas opciones de terapia.

La prematuridad representa sólo 6% a 10% de todos los nacimientos pero es responsable del 70% al 85% de la mortalidad y morbilidad neonatales. La incidencia de parto pretérmino se incrementa en forma significativa en los embarazos múltiples. A pesar de una mayor comprensión al respecto aún se desconoce la verdadera etiología del parto pretérmino en embarazos únicos o múltiples. La infección intrauterina, el aumento de la presión intraútero, la distensión exagerada del útero y la insuficiencia uteroplacentaria son algunas de las posibles causas del parto pretérmino. En este artículo, el autor analiza las diversas estrategias terapéuticas y la evidencia disponible en términos de eficacia.

Objetivos del tratamiento

Incluyen la demora del parto en al menos 24 a 48 horas para que se puedan administrar corticoides y para la derivación de la enferma a un centro especializado. También se intenta reducir la fuerza y frecuencia de las contracciones uterinas, la morbilidad y mortalidad neonatales y prolongar el desarrollo intraútero.

Posibilidades terapéuticas

Reposo en cama

Existe poca evidencia que avale esta estrategia. Se ha visto que esta medida no disminuye la incidencia de parto pretérmino, no

alarga la gestación ni disminuye la morbilidad neonatal en embarazos múltiples. Una vez que la gestación múltiple se complica con amenaza de parto prematuro la paciente debe ser internada para el tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia de que la restricción de la actividad física y el reposo en cama sean *per se* beneficiosos.

Hidratación y progesterona

Tampoco hay evidencia firme que avale esta modalidad de terapia. Más aun, existe riesgo de mayor sobrecarga de volumen y edema pulmonar (una alteración presente en estas enfermas) cuando se inicia el tratamiento tocolítico. La progesterona no representa una opción de utilidad.

Antibióticos

La infección bacteriana del tracto genital superior puede ser causa de aumento de la actividad intrauterina y de parto pretérmino en embarazos múltiples. Sin embargo, un metaanálisis de 8 estudios controlados que compararon el tratamiento antibiótico con placebo no encontró diferencias en la prolongación de la gestación, en el índice de parto pretérmino, en la frecuencia de distrés respiratorio ni de sepsis neonatal. Sin embargo, la terapia con antibióticos se acompaña de reducción significativa del riesgo de infección materna y de enterocolitis necrotizante neonatal.

El papel del estreptococo del grupo B como causa del parto prematuro es incierto. Sin embargo es un motivo común de morbilidad y mortalidad porque origina sepsis neonatal. Por tal motivo, a menos que se compruebe ausencia de infección por este microorganismo, siempre debería indicarse tratamiento específico.

Tocolíticos

Los agentes tocolíticos interrumpen o disminuyen la actividad uterina, con lo cual se puede ganar un tiempo considerable. Entre los fármacos con actividad tocolítica se incluyen los betamiméticos, sulfato de magnesio, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas y dadores de óxido nítrico. Estas drogas pueden administrarse por vía oral, parenteral o rectal. Las complicaciones cardiovasculares –como edema de pulmón– son más frecuentes en mujeres con gestación múltiple como consecuencia de la anemia, de la menor presión oncótica y del mayor volumen sanguíneo. En relación con el magnesio en sangre, diversos estudios mostraron que el nivel sérico debe estar entre 7 y 7.5 mg/dl para inhibir el trabajo de parto. Este objetivo parece lograrse con la infusión de sulfato de magnesio en dosis de 4 a 5 g por hora.

Aunque un metaanálisis mostró que los tocolíticos disminuyen el riesgo de parto en las 24 horas siguientes no hay evidencia firme de que mejoren la evolución perinatal. No se recomienda el uso de tocolíticos sin el tratamiento con esteroides.

Mantenimiento del tratamiento tocolítico

La terapia sostenida por vía oral o subcutánea con tocolíticos luego del tratamiento agudo exitoso puede llevarse a cabo con terbutalina, magnesio por vía oral y nifedipina. No obstante, en ningún caso hay evidencia firme de que el tratamiento sea útil en términos de reducción del índice de parto prematuro y de la morbilidad y mortalidad neonatales. Por tal motivo, esta modalidad no se recomienda en forma rutinaria.

Tratamiento tocolítico combinado

La información al respecto es escasa y a menudo contradictoria. No se dispone de investigaciones recientes; los datos en conjunto parecen indicar que la combinación de sulfato de magnesio con betamiméticos es eficaz. Otros grupos, en cambio, no consideran que esta estrategia sea útil; más aun, puede asociarse con efectos adversos. Por ejemplo, la administración simultánea de nifedipina y de sulfato de magnesio puede inducir bloqueo neuromuscular importante e hipotensión considerable. Las consecuencias clínicas verdaderas, sin embargo, se desconocen. En todo caso, la presión arterial debe controlarse en forma permanente. El autor recomienda el

uso combinado de sulfato de magnesio por vía intravenosa con terbutalina o indometacina por vía oral.

Corticoides

Cualquier tratamiento de parto pretérmino debe incluir la administración de corticoides. Un metaanálisis mostró que el uso prenatal de esteroides reduce significativamente la frecuencia y gravedad del síndrome de distrés respiratorio y la incidencia de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante así como la mortalidad neonatal. El tratamiento puede consistir en dos dosis de 12 mg de betametasona separadas por 24 horas o cuatro dosis de 6 mg de dexametasona cada 12 horas, en ambos casos por vía intramuscular. Los fármacos tocolíticos deberían prolongar la gestación en al menos 2 a 7 días de manera tal que se puedan administrar esteroides para mejorar la maduración fetal pulmonar. Las recomendaciones del *National Institutes of Health (NIH) Consensus Panel* de 1994 establecen que sin duda los beneficios de los corticoides exceden los riesgos. Por ese motivo, en todos los embarazos de 24 a 34 semanas con amenaza de parto se deberían indicar corticoides sin distinción de sexo o edad y sin considerar la biodisponibilidad de surfactante. El beneficio mayor del tratamiento comienza 24 horas después y se mantiene durante 7 días. Debido a que la terapia con esteroides durante menos de 24 horas aún se asocia con reducción significativa de la mortalidad neonatal, el tratamiento debe iniciarse a menos que el parto sea inminente.

No existe evidencia de que los embarazos múltiples requieran dosis más altas de corticoides. Los intervalos más cortos entre las aplicaciones tampoco parecen ofrecer mayores ventajas.

Una de las controversias aún vigentes en este sentido tiene que ver con el número de cursos y la aplicación única *versus* múltiple. En la conferencia del NIH de 2000 quedó establecido que todas las mujeres embarazadas con riesgo de parto pretérmino dentro de los 7 días y que están en la semana 24 a 34 de la gestación son candidatas para recibir un único curso de esteroides. No hay evidencia que avale mayor eficacia de otros esquemas o de otras vías de administración como la intravenosa. El consenso estableció también que los cursos repetidos de esteroides antenatales deben reservarse por el momento para pacientes enroladas en estudios de investigación. No deben olvidarse los riesgos asociados con el tratamiento con esteroides; incluyen aumento del índice de mortalidad, menor crecimiento fetal, supresión adrenal prolongada y descenso del peso y de la circunferencia craneana al nacer. También se ha comunicado mayor probabilidad de mortalidad fetal, de retraso en el desarrollo neurológico y de sepsis neonatal. Los cursos semanales de corticoides no parecen mejorar la evolución en comparación con un único tratamiento.

Tratamientos adyuvantes

Pesario

La colocación de un pesario vaginal parece eficaz para demorar el parto. Este procedimiento se utiliza como adyuvante mecánico en el tratamiento del parto pretérmino. Se considera que actúa alterando la presión dinámica sobre el cuello del útero y el segmento uterino inferior. Está recomendado en pacientes con dilatación cervical avanzada.

Transfusión

La corrección de la anemia materna se podría asociar con reducción de la actividad del útero. Es posible que la mejor oxigenación del músculo del miometrio se acompañe de descenso del número de contracciones, influido por la relativa hipoxemia.

La sedación puede aliviar el estrés psicológico, emocional y físico pero su aplicación debe limitarse a pacientes particulares y no debe, por ahora, recomendarse en forma rutinaria.

Cerclaje

El cerclaje profiláctico no es eficaz en prevenir el parto pretérmino. Sin embargo, puede estar indicado en situaciones

particulares como en el caso de gemelos dicoriónicos, uno de los cuales nace en forma muy prematura con posterior cese espontáneo o farmacológico de las contracciones uterinas. En ausencia de infección y de contracciones también puede considerarse esta alternativa.

La ruptura prematura de membranas ocurre más frecuentemente en gestaciones múltiples que únicas. El tratamiento depende de la madurez fetal pulmonar, de la edad gestacional, del número de fetos y de la presencia de complicaciones maternas o fetales. El uso de tocolíticos y antibióticos con cerclaje o sin él después del nacimiento del primer feto son opciones razonables en algunas enfermas con embarazo múltiple y ruptura prematura de membranas en el segundo trimestre de la gestación.

La internación prolongada puede asociarse con significativo estrés para la paciente, apartada de su familia, hogar, trabajo y estilo de vida. El abordaje en este contexto debe ser multidisciplinario para minimizar el efecto adverso de una prolongada internación.

Resumen

Los embarazos múltiples tienen un riesgo muy elevado de complicarse con parto pretérmino. A pesar de las controversias en relación con algunas modalidades de terapia, el uso de esteroides y la profilaxis antibiótica a menos que se confirme ausencia de infección por estreptococo del grupo B son medidas que deben indicarse siempre.



Información adicional en www.sicisalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa, *abstract*,
full text, aprobación y patrocinio.