

# 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 - Resultados Reproductivos en Mujeres con Anomalías Uterinas

Lin P

División de Endocrinología Reproductiva e Infertilidad, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Washington, Seattle, EE.UU.

[*Reproductive Outcomes in Women with Uterine Anomalies*]

**Journal of Women's Health** 13(1):33-39, Ene 2004

---

*El útero tabicado es la malformación uterina más frecuente; el 25% de las pacientes con esta anomalía padecerán abortos.*

---

### Utero arcuato (UA)

Acien y colaboradores llevaron a cabo dos estudios que evaluaron los resultados reproductivos en pacientes con UA, hallaron reducción significativa de las tasas de nacidos vivos y aumento de las tasas de aborto. Dado que los estudios no diferenciaron entre UA y útero tabicado, la interpretación de los resultados es difícil, señala el autor. En general, agrega, se cree que el UA no afecta significativamente los resultados obstétricos.

### Utero tabicado (UT)

Es la malformación uterina más frecuente (33.6%). El 25% de las pacientes con UT padecerán abortos. Sin embargo, algunos estudios describen tasas de nacidos vivos cercanas al 60% en mujeres con UT. Respecto del efecto del UT sobre la fertilidad, dos estudios observacionales hallaron, sobre 47 mujeres infértiles, 53.2% de embarazos luego de la resección histeroscópica del tabique.

Generalmente, el diagnóstico se lleva a cabo por histerosalpingografía (HSG); sin embargo, la HSG no permite diferenciar entre UT y útero bicorne. El diagnóstico preciso debe ser realizado por laparoscopia, resonancia magnética (RM) o ultrasonido.

El tratamiento actual del UT consiste en la resección histeroscópica. Un estudio retrospectivo de cohortes con mujeres sometidas a resección histeroscópica por UT demostró una significativa disminución de las tasas de aborto desde 80% hasta 17%, y aumento de las tasas de nacidos vivos desde 18% hasta 91%.

Los pobres resultados obstétricos del UT obedecerían a la menor irrigación vascular que ofrece el tabique al embrión en implantación.

### Utero bicorne (UB)

La incidencia de UB sigue en frecuencia a la de UT y UA. Un estudio observacional con 56 embarazos en 26 mujeres halló tasas de embarazo pretérmino y aborto levemente elevadas, en comparación con los controles históricos (25% y 25%, respectivamente). Esto podría depender de la magnitud de la indentación ubicada en el fondo de un útero bicorne.

Ningún estudio evaluó el impacto del UB sobre la fertilidad. Sin embargo un ensayo halló, dentro de un grupo de mujeres infértiles (n = 1 024), que la incidencia de UB era similar a la del grupo control fértil (n = 289) (0.5% contra 0.4%, respectivamente).

Si bien puede realizarse la reconstrucción quirúrgica del UB en pacientes con abortos recurrentes sin otras etiologías obvias, se desconoce su efecto sobre los resultados reproductivos. La cirugía mejora las tasas de nacidos vivos desde 2%-21% hasta 61%-86%.

El mayor estudio retrospectivo de cohortes evaluó 21 mujeres con UB; 8 de ellas mejoraron las tasas de nacidos vivos tras la corrección quirúrgica, desde 0 hasta 80%, y redujeron la tasa de abortos desde 64% hasta 20%; 13 mujeres que no habían sido sometidas a cirugía mostraron una tasa de aborto de 30%, con 57% de nacidos vivos.

En el caso efectuar la corrección quirúrgica del UB para incrementar la posibilidad de retener embarazos es recomendable efectuar la metroplastia de Strassman. No se recomienda realizar corrección quirúrgica del UB para mejorar la fertilidad.

### Utero didelfo (UD)

La incidencia de UD es cercana al 6%. Dos estudios, con un total de 86 mujeres con UD, describieron las siguientes tasas agrupadas: embarazo ectópico, 2.3%; aborto, 20.9%; parto pretérmino, 24.4%, y nacidos vivos, 68.6%.

Los embarazos con UD presentan altas tasas de distocia o mala presentación fetal. Además, el UD suele asociarse con tabique vaginal. Este último no afecta la fertilidad, aunque ocasionalmente puede producir dispareunia, flujo o distocia vaginal.

La obstrucción unilateral completa puede originar hematometra, y ésta puede facilitar el desarrollo de endometriosis, merced a la presencia de menstruación retrógrada.

### Utero unicornio (UU)

La incidencia de UU es de aproximadamente 6% y se han descrito las siguientes tasas asociadas: embarazo tubárico, 4.3%; embarazo en el cuerno remanente, 2%; aborto, 34.4%; parto pretérmino, 43.3%, y nacidos vivos, 54.2%.

El útero unicornio conlleva importantes problemas reproductivos por alteración de la vasculatura uterina y disminución de la masa muscular miometrial.

Las mujeres con UU muestran altas tasas de cesárea por distocia dinámica o fetal. La mayor tasa de embarazo ectópico obedece a dos factores: la vascularización anormal, que ofrece mayor provisión sanguínea para el embrión en las trompas de Falopio, y la mayor posibilidad de trasmigración de esperma u óvulos al lado contralateral.

El UU puede presentar un cuerno rudimentario no comunicante; de ocurrir trasmigración de gametas y embarazo en el remanente embriológico, será probable la rotura uterina.

En resumen, afirma el autor, el UU ofrece los peores resultados reproductivos.

**Hipoplasia/agenesia (H/A)**

La hipoplasia o la agenesia pueden involucrar cualquier parte del tracto reproductivo, incluidos el cérvix, las trompas de Falopio y la vagina. Debido a su infrecuencia, existen pocos informes que evalúen las tasas de embarazo.

El tratamiento de la H/A involucra a menudo la histerectomía por hematometra dolorosa, inmediatamente después de la menarca.

Se ha descrito la consecución de embarazos exitosos mediante recanalización uterina en 10/18 mujeres tratadas a lo largo de 30 años; el éxito de la recanalización quirúrgica depende de la cantidad de cérvix normal remanente.

Los casos de agenesia tubárica deben ser tratados mediante fertilización in vitro (FIV), aunque pueden existir anomalías concomitantes que comprometan sus resultados.

La agenesia vaginal se asocia comúnmente con anomalías urológicas; se han descrito embarazos con partos a término por cesárea en pacientes con agenesia vaginal tratadas mediante la creación de un trayecto fistuloso vaginal, con transferencia intratubárica de gametas. En pacientes con deseos de embarazo es esencial realizar resonancia magnética para determinar la presencia de útero y trompas.

**Utero con forma de T (UFT)**

La exposición intrauterina al dietilestilbestrol se asocia con desarrollo de UFT. Un metaanálisis acerca de mujeres expuestas a dietilestilbestrol mostró aumento de 9 veces en la tasa de embarazo ectópico, así como duplicación de las tasas de aborto y parto pretérmino, en comparación con la población general. Las tasas de embarazo fueron similares entre mujeres expuestas a dietilestilbestrol y controles (72% contra 79%, respectivamente).

**Discusión**

En general, las anomalías uterinas originan cierta dificultad para la retención del embarazo y alteran de algún modo los resultados obstétricos globales, luego de la concepción, tanto natural como asistida.

El UA no parece alterar la capacidad reproductiva. El UT se asocia frecuentemente con abortos recurrentes y, a diferencia del UB, su corrección quirúrgica es técnicamente más fácil y conlleva menos morbilidad. De este modo, parece razonable indicar la reparación quirúrgica uterina a parejas infértiles sin embarazos previos. El UB aumenta las tasas de aborto y parto pretérmino.

El UD se asocia a mayores tasas de embarazo pretérmino y aborto. Del mismo modo que el UU, el UD se asocia a mayor riesgo de mala presentación fetal que, junto con la mayor incidencia de distocia dinámica, elevan las tasas de cesárea en estas mujeres.

Las pacientes con UU conllevan el peor pronóstico; estas mujeres presentan las mayores tasas de aborto, embarazo ectópico y parto pretérmino y las menores tasas de nacidos vivos.

El embarazo es posible en mujeres con agenesia vaginal mediante recuperación de oocitos, posterior FIV y transferencia de los embriones.

Las pacientes expuestas a dietilestilbestrol experimentan mayores tasas de aborto, embarazo ectópico y parto pretérmino debido a la asociación con anomalías genitales uterinas y extrauterinas.

El papel de la FIV en las pacientes con malformaciones uterinas requiere mayor evaluación mediante estudios que involucren mayor número de pacientes. Las tasas de implantación y las tasas de embarazo clínico son aún inciertas, aunque equivaldrían al 50% de las observadas en mujeres sometidas a FIV sin anomalías uterinas.

**2 - Normas de Consenso 2001 para el Manejo de Mujeres con Neoplasia Intraepitelial Cervical**

Wright TC, Cox JT, Massad LS y colaboradores

Department of Pathology, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, Nueva York, EE.UU.

[2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia]

**Journal of Lower Genital Tract Disease** 7(3):154-167, 2003

---

*Normas de consenso para el manejo de mujeres con neoplasia intraepitelial del cuello uterino confirmada por biopsia.*

---

**Introducción**

Los cánceres invasivos del cuello uterino son ahora relativamente infrecuentes, si bien en algún momento constituyeron una causa principal de muerte en los EE.UU. El cambio es frecuentemente atribuido a la adopción del extendido citológico, debido a que la observación cervical aislada es insuficiente para prevenir las neoplasias cervicales. Dicha prevención requiere la erradicación de la lesión precursora del cáncer conocida como neoplasia intraepitelial cervical o CIN (por sus siglas en inglés), lo que constituye uno de los problemas de salud más significativos entre las mujeres en edad reproductiva en los EE.UU.

Las normas de consenso 2001 están diseñadas para ayudar a estandarizar el manejo de las mujeres con anomalías citológicas y CIN. Es importante reconocer, sin embargo, que es imposible aplicar las normas para todas las situaciones clínicas, por lo que se requiere una disquisición analítica crítica cuando se desarrolla un plan de manejo para una paciente específica.

**Neoplasia intraepitelial cervical de grado 1**

Las mujeres en este estadio representan un grupo heterogéneo y la historia natural de la enfermedad sin tratamiento se caracteriza por elevados índices de regresión espontánea (57%) y bajos índices de progresión hacia CIN 2, CIN 3 o cáncer (11%). La escasa reproducibilidad del diagnóstico histológico de la CIN 1, así como el incierto potencial biológico de las lesiones hacen problemático el manejo de estas pacientes.

Debido a que la mayoría de los casos remiten espontáneamente sin terapia, muchos expertos preconizan el seguimiento sin tratamiento si el examen colposcópico es satisfactorio. Es importante tener en cuenta, por lo tanto, que si bien se han observado neoplasias invasivas en muchos ensayos con gran cantidad de pacientes, éstas aparecieron generalmente en mujeres que habían abandonado el seguimiento. Dichos protocolos de seguimiento para las mujeres con CIN 1 varían, ya que algunos utilizan solamente análisis citológicos y otros una combinación de éstos con la colposcopia periódica. Los intervalos de seguimiento se ubican entre los 3 a los 12 meses, y el período



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract,  
full text, aprobación y patrocinio.

de tiempo de observación antes de recomendar el tratamiento varía desde meses hasta años.

La incorporación de los exámenes colposcópicos periódicos asegura que no dejen de detectarse CIN 2 o 3, si bien incrementa los costos de seguimiento y requiere acceso a los servicios de colposcopia. El protocolo de seguimiento conservador es más controvertido cuando las pacientes con CIN 1 confirmado por biopsia presentan exámenes colposcópicos no satisfactorios, debido a que dichas pacientes pueden tener enfermedad oculta o de mayor grado dentro del canal endocervical.

Tanto los métodos ablativos que destruyen el tejido cervical afectado *in vivo* como los métodos excisionales que remueven el tejido patológico y permiten el examen anatomopatológico, se han utilizado ampliamente para tratar las CIN 1 en mujeres con exámenes colposcópicos satisfactorios. Los métodos ablativos incluyen crioterapia, electrofulguración, ablación por láser y coagulación en frío. Los métodos excisionales consisten en el procedimiento electroquirúrgico por asa (LEEP, por sus siglas en inglés), la conización por frío y por láser.

Las opciones de manejo para las mujeres con CIN 1 confirmada por biopsia son el seguimiento sin tratamiento, o la terapia por medio de métodos ablativos o excisionales. El abordaje de manejo preferido para el seguimiento lo constituyen los análisis citológicos repetidos a los 6 y 12 meses o la evaluación para los serotipos de alto riesgo de HPV a los 12 meses. Cuando se decide el seguimiento se prefiere la derivación a la colposcopia si se informan análisis citológicos repetidos con células escamosas atípicas o si la mujer es de alto riesgo (positividad para ADN del HPV) a los 12 meses. Luego de dos exámenes citológicos cervicales consecutivos negativos o de detección negativa de ADN para los serotipos de HPV a los 12 meses, se prefiere que las pacientes continúen con el examen citológico anual. Las mujeres que presentan citología o combinación de regresión citológica y colposcópica durante el seguimiento continúan siendo de alto riesgo y se recomienda que sean controladas con análisis citológicos repetidos a los 12 meses. Si se selecciona un tratamiento debe basarse en la decisión del médico tratante, y se recomienda el muestreo cervical antes de la ablación. Los métodos excisionales se prefieren para las pacientes que tienen biopsias recurrentes confirmadas con CIN 1, luego de haber recibido terapia ablativa.

El tratamiento preferido para las pacientes con CIN 1 confirmada por biopsia y exámenes colposcópicos no satisfactorios es el procedimiento excisional diagnóstico por LEEP, la conización por láser o por frío. Las excepciones en las cuales el seguimiento resulta aceptable las constituyen las mujeres embarazadas, las inmunodeprimidas y las adolescentes, en quienes las CIN 2 o 3 son raras luego de biopsia confirmada de CIN 1 y colposcopia no satisfactoria.

Los procedimientos ablativos no son aceptables para las pacientes con CIN 1 y exámenes colposcópicos no satisfactorios, así como tampoco la podofilia o sus derivados para el empleo en la vagina o sobre el cuello uterino. La histerectomía es también inaceptable como tratamiento principal y primario para los casos con confirmación de CIN 1 por biopsia e histopatología.

### Neoplasia intraepitelial cervical de grados 2 y 3

La clasificación CIN 2 y CIN 3 se utiliza para referirse a las lesiones previamente conocidas como displasia moderada y grave o carcinoma *in situ*. Si bien la historia natural de estas patologías tiene diferentes comportamientos durante el periodo de seguimiento a largo plazo, su evolución es escasamente reproducible. Sin embargo, los estudios de seguimiento han comprobado que a pesar de algunas diferencias estas lesiones son más propensas a persistir o a progresar que a involucionar.

Existe consenso general en el sentido de que tanto la ablación como la excisión de CIN 2 o CIN 3 reducen la incidencia de mortalidad derivada del cáncer invasivo de cuello uterino.

Múltiples técnicas se han empleado para el tratamiento de CIN 2 o CIN 3 con exámenes colposcópicos satisfactorios en quienes se ha detectado invasión celular. Estas incluyen los métodos

ablativos, así como los excisionales y la histerectomía. Para que sea efectivo, se cree que el tratamiento debería remover toda la zona de transformación, más que la lesión específicamente seleccionada e identificada por medio de la colposcopia.

Hasta 7% de las pacientes con exámenes colposcópicos no satisfactorios y biopsia confirmada de CIN 2 o CIN 3 a quienes se les practica conización excisional diagnóstica, presentan carcinoma cervical oculto, por lo que dicha técnica se utiliza para el examen anatomopatológico en ese tipo de pacientes.

Se acepta que la histopatología de los márgenes constituye un factor de riesgo para la recurrencia o la persistencia del CIN. Cuando el muestreo endocervical se realiza en el momento del procedimiento diagnóstico excisional se correlaciona con el estado de dichos márgenes endocervicales, por lo que un resultado positivo es predictivo de patología residual.

Las decisiones de manejo en mujeres con biopsia confirmada de CIN 2 o CIN 3 están determinadas por la clasificación de los exámenes colposcópicos como satisfactorios o no satisfactorios. En el caso de que dichas colposcopias sean satisfactorias resultan aceptables tanto la excisión como la ablación, aunque en las pacientes con CIN 2 o CIN 3 recurrente se prefieren los métodos excisionales. Se recomienda el procedimiento excisional diagnóstico para las mujeres con confirmación de CIN 2 o CIN 3 y colposcopia no satisfactoria.

Luego del tratamiento, el seguimiento se realiza por medio de la citología cervical o por la combinación con la colposcopia en intervalos de 4 a 6 meses, por lo menos hasta obtener 3 resultados negativos para lesión intraepitelial escamosa o signos de malignidad. Posteriormente se recomienda el seguimiento con citología anual. Durante la evaluación citológica, el umbral recomendado para la derivación a la colposcopia es un resultado con células escamosas atípicas o mayor, y es aceptable el seguimiento para el HPV por lo menos luego de 6 meses del tratamiento. En caso de identificarse serotipos de alto riesgo de HPV se recomienda la colposcopia. Si el análisis para HPV es negativo se aconseja el seguimiento citológico anual. La conización repetida o la histerectomía basadas en un único examen para HPV que no sea corroborado por otros hallazgos citológicos, colposcópicos o histológicos no resulta aceptable. Si se identifica CIN en los márgenes de un procedimiento excisional diagnóstico o en un muestreo posterior a un procedimiento endocervical se prefiere que la visita de seguimiento a los 4 a 6 meses incluya examen colposcópico y muestreo endocervical. Cuando se identifica CIN 2 o CIN 3 en los márgenes endocervicales o en los muestreos endocervicales obtenidos luego de procedimientos diagnósticos excisionales es aceptable repetir dicho procedimiento. En estas circunstancias, la histerectomía resulta aceptable cuando la excisión diagnóstica repetida no es posible, así como para el tratamiento de CIN 2 o 3 confirmadas por biopsias persistentes o recurrentes.

Se acepta la observación mediante colposcopia y análisis citológicos cada 4 a 6 meses durante 1 año, en adolescentes con biopsia confirmada de CIN 2 una vez que se ha comprobado que la colposcopia es satisfactoria, que el muestreo endocervical es negativo y que la paciente acepta el riesgo de enfermedad oculta. Para las adolescentes con CIN 3 se requiere la ablación o la excisión.



### 3 - Crecimiento Fetal y Evolución de Desarrollo Neurológico del Niño luego de la Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino

Spinillo A, Montanari L, Sanpaolo P y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Neonatal Intensive Care, and Department of Child Neuropsychiatry, University of Pavia, Italia

[Fetal Growth and Infant Neurodevelopmental Outcome after Preterm Premature Rupture of Membranes]

Obstetrics & Gynecology 103 (6):1286-1293, Jun 2004

---

*Distintas variables ecográficas con respecto al tamaño y al crecimiento fetal se asocian con la evolución del desarrollo neurológico a corto y a largo plazo en embarazos complicados por ruptura prematura de membranas pretérmino.*

---

#### Introducción

La ruptura prematura de las membranas fetales (RPMF) alejada del nacimiento (desde 24 a 31 semanas de gestación) se observa en menos del 2% de los embarazos pero es responsable de una importante cantidad de nacimientos pretérmino y se relaciona con la morbilidad y la mortalidad neonatales. En ausencia de signos de infección intrauterina, la RPMF pretérmino es generalmente manejada en forma expectante, con la intención de prolongar el embarazo y de reducir los riesgos neonatales asociados con la prematuridad. La administración de antibióticos y corticoides y las evaluaciones seriadas para detectar corioamnionitis, *abruptio placentae*, crecimiento fetal y el buen estado general son las medidas empleadas durante la vigilancia. Con este tipo de tratamiento, el período de latencia (tiempo entre la ruptura de las membranas y el nacimiento) puede durar varias semanas; estudios previos encontraron que la gravedad de la insuficiencia de crecimiento fetal en gestaciones con nacimientos pretérmino se correlaciona tanto con la evolución neonatal a corto plazo como a largo plazo.

Los exámenes mediante ecografías seriadas son considerados esenciales para confirmar la edad gestacional y determinar el volumen de líquido amniótico residual, el perfil biofísico y el crecimiento del feto.

El objetivo del presente ensayo fue evaluar el valor pronóstico del tamaño antes del nacimiento y el crecimiento del feto, por medio de exámenes ecográficos seriados durante el período de latencia, en una cohorte de embarazos complicados por RPMF prolongada, de 14 días o más, alejada del tiempo de nacimiento a término (24 a 31 semanas).

#### Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional de 69 niños pretérmino nacidos con RPMF entre las 24 y las 31 semanas de gestación y con latencia prolongada de 14 días o más desde 1997 hasta 2000. Todas las pacientes se hospitalizaron y se trataron en forma conservadora de acuerdo

con el protocolo definido de vigilancia, que incluyó la administración de corticoides para inducir la maduración del pulmón fetal, antibióticos para prevenir la infección ascendente y escobillado rectal y vaginal alto para cultivos semanales.

Para evaluar la gravedad de la insuficiencia de crecimiento en el útero o en el momento del nacimiento se calculó la relación entre el peso de nacimiento esperado y la relación de tamaño fetal esperado (medida observada/medida esperada). Las mediciones de tamaño fetal se obtuvieron por medio de ecografías y el peso esperado fue el peso neonatal de nacimiento ajustado para la población italiana de acuerdo con la edad gestacional. Las medidas esperadas de la circunferencia craneana y abdominal fueron las mediciones de referencia de la curva transversal de tamaño fetal a cualquier edad gestacional considerada.

Luego del parto, todos los recién nacidos fueron admitidos en la unidad neonatal de cuidados intensivos de la institución, se obtuvo ecoencefalograma estándar de todos los niños dentro de las 24 horas de su admisión. Subsecuentemente se efectuaron exámenes craneanos por ecografías seriadas cada 48 a 72 horas durante las 2 primeras semanas de vida, y luego semanalmente hasta el alta del neonato.

La evaluación del desarrollo neurológico de los niños se efectuó por neuropsiquiatras pediátricos, los que no estuvieron involucrados en el cuidado intensivo de los infantes y no conocían los antecedentes maternos. Los exámenes se realizaron al alta hospitalaria y luego a los 3, 6, 12 y 24 meses de la edad corregida.

Los análisis estadísticos se efectuaron por medio de las pruebas en U de Mann-Whitney y de chi cuadrado para comparar las variables continuas y categóricas, respectivamente.

#### Resultados

Se administraron dosis múltiples de corticoides a 38 (55.1%) pacientes. La edad materna media fue de 31 años, y 20 (29%) de las 69 pacientes eran nulíparas.

Las velocidades medias de crecimiento de las circunferencias cefálica y abdominal durante el período de latencia fueron de  $0.851 \pm 0.3$  cm/semana y de  $0.955 \pm 0.38$  cm/semana. Los valores correspondientes de la curva de crecimiento en la institución fueron de  $0.889 \pm 0.12$  cm/semana y de  $0.988 \pm 0.15$  cm/semana, respectivamente.

De los 65 niños que sobrevivieron y que fueron seguidos hasta una edad corregida de 2 años, 3 (4.6%) tuvieron alteración del neurodesarrollo de tipo moderada o grave (tetraplejía espástica, retardo mental grave y diplejía espástica), 12 (20%) presentaron alteraciones menores, y 49 (75.4%) se evaluaron con desarrollo normal.

Las edades gestacionales en la ruptura de membranas al nacimiento fueron menores, mientras que el índice de oligohidramnios grave fue mayor entre los niños que presentaron síndrome de distrés respiratorio, que entre aquellos que no tuvieron signos de compromiso respiratorio. El tamaño fetal y el crecimiento durante el período de latencia no influyeron sobre la aparición de síndrome de dificultad respiratoria. Las pacientes con corioamnionitis diagnosticada clínicamente tuvieron menor período de latencia que aquellas con gestaciones sin infección, y mayor proporción de pacientes con corioamnionitis presentaron oligohidramnios grave.

Los niños con ecografías cefálicas anormales fueron más pequeños y nacieron antes que aquellos con estudios ecográficos cefálicos normales. Las mediciones de tamaño fetal antes del nacimiento y el crecimiento de la circunferencia craneana durante el período de latencia resultaron significativamente menores que las esperadas para los niños con ecografías cefálicas anormales.

Todas las mediciones de tamaño fetal y de crecimiento fueron significativamente mayores entre los niños con discapacidad mayor que entre los que murieron o los que tuvieron parálisis cerebral. Las proporciones de velocidades de crecimiento esperadas de las circunferencias craneana y abdominal durante el período de latencia fueron de  $0.811 \pm 0.09$  y de

0.931 ± 0.06 entre los niños sobrevivientes con cualquier tipo de anomalía del desarrollo neurológico.

### Discusión

El presente estudio demuestra, comentan los autores, que distintas variables biométricas fetales medidas por ecografía durante el período de latencia o inmediatamente antes del nacimiento se asocian significativamente con la evolución neonatal de corto y largo plazo, en gestaciones complicadas por RPF prolongada.

La relación entre prematuridad espontánea y crecimiento fetal es compleja; varios estudios previos habían encontrado que los niños nacidos pretérmino luego de la RPF o con trabajo de parto espontáneamente pretérmino eran comparativamente más pequeños que los fetos control de los embarazos a término. Los datos de este ensayo sugieren que, entre las pacientes con RPF alejada del momento del término del embarazo, la gravedad de la insuficiencia de crecimiento en el nacimiento y la detención del crecimiento durante el período de latencia, evaluada por medio de la disminución del valor esperado de la circunferencia fetal abdominal, se asocian significativamente con la evolución a corto y a largo plazo del desarrollo neurológico. Las consecuencias del bajo peso fetal para la edad gestacional y de la imposibilidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento individual sobre las complicaciones neonatales a corto y a largo plazo son bien conocidas. En estudios poblacionales el índice de complicaciones neonatales a corto plazo en grupos de niños con similar edad gestacional se incrementa con la gravedad de la insuficiencia de crecimiento.

El estudio confirma que en la RPF prolongada el crecimiento insuficiente mantiene valor pronóstico para la predicción de complicaciones neurológicas tanto a corto como a largo plazo. Si bien éste es un estudio observacional y no se puede determinar un verdadero mecanismo entre causa y efecto, señalan los autores, la asociación entre las medidas de tamaño fetal y crecimiento y la evolución del neurodesarrollo del niño parecen biológicamente concordantes. La gravedad de la alteración del aumento de la circunferencia abdominal es representativa de la grave restricción del crecimiento, lo que a su vez afecta la nutrición fetal y los riesgos de complicaciones cerebrales neonatales tempranas, así como la evolución a largo plazo del desarrollo neurológico del niño. La asociación entre la disminución del crecimiento de la circunferencia craneana y la morbilidad del desarrollo neurológico es tal que varios investigadores han encontrado que el tamaño reducido de la cabeza se asocia con riesgo incrementado de parálisis cerebral y escaso desarrollo neurológico.

En el presente ensayo, las variables de crecimiento fetal no se asociaron con la aparición de infección intrauterina o de complicaciones respiratorias neonatales. La prevención y el diagnóstico temprano de infección uterina y de las complicaciones pulmonares fetales son los principales objetivos del manejo de la RPF alejada de la fecha del embarazo a término. En dichos pacientes, las modificaciones de los perfiles fetales biofísicos y de comportamiento se asocian con riesgo aumentado de corioamnionitis confirmada por estudios bacteriológicos. Las determinaciones del perfil biofísico, de la frecuencia cardíaca fetal, de la velocimetría de la arteria umbilical por efecto Doppler, junto con los datos clínicos y microbiológicos, constituyen los principales elementos para el manejo de la RPF. Dado el valor pronóstico, los autores sugieren que durante el manejo expectante de la RPF alejada del momento del término se incorpore la información acerca de las mediciones del tamaño fetal y del crecimiento a la decisión acerca de cuándo sería el momento más adecuado para el parto.

## 4 - Marcadores Séricos no Placentarios y Placentarios en el Embarazo Ectópico y en el Embarazo Intrauterino Normal

Mueller MD, Raio L, Spoerri S y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Bern, Berna, Suiza

[Novel Placental and Nonplacental Serum Markers in Ectopic versus Normal Intrauterine Pregnancy]

Fertility and Sterility 81(4):1106-1111, Abr 2004

---

*La utilización de la razón entre el factor de crecimiento del endotelio vascular y el producto de la proteína plasmática A asociada al embarazo con la progesterona permite una discriminación clara entre el embarazo ectópico y el embarazo intrauterino normal.*

---

Gracias a la introducción de ensayos con alta sensibilidad para la determinación de gonadotropina coriónica humana (HCG) y al incremento de la sensibilidad de la ecografía transvaginal (EcoTV) se ha mejorado en forma notoria el diagnóstico de embarazo ectópico (EE) en la última década. No obstante, el EE todavía constituye una causa principal de morbilidad y mortalidad maternas, representa el 9% de los fallecimientos relacionados con el primer trimestre del embarazo. Existe una gestación anormal cuando los valores de HCG caen o no aumentan en forma apropiada. Desafortunadamente, la determinación seriada de los niveles de HCG no es práctica cuando la paciente consulta durante una situación de emergencia.

El objetivo del estudio propuesto por los autores fue evaluar si las concentraciones séricas de marcadores placentarios nuevos (proteína plasmática A asociada al embarazo [PAPP-P, por sus siglas en inglés], la proteína 1 específica del suero [SP1] y el lactógeno placentario humano [HPL] y de proteínas no placentarias (glucodelina y el factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF]) fueron diferentes entre el EE y el embarazo intrauterino normal (EIN). Estos nuevos marcadores podrían mejorar el diagnóstico preoperatorio de EE en comparación con los marcadores establecidos; de esta forma, podrían disminuir el tiempo necesario para arribar al diagnóstico y reducir la posibilidad de ruptura tubaria y sus secuelas.

### Materiales y métodos

Se seleccionaron las pacientes a partir de una población de mujeres que concurren al Departamento de Ginecología del Inselspital, de Berna, por sospecha de EE. A aquellas con un nivel sérico de HCG < 5 000 mIU/ml se les ofreció la posibilidad de terapia médica con metotrexato o tratamiento quirúrgico, de acuerdo con la política de la institución. Todos los casos incluidos en este estudio se trataron con salpingectomía o

salpingostomía y se realizó diagnóstico histológico de embarazo tubario en todas las muestras. Todas las mujeres tenían ciclos menstruales regulares y un último período menstrual normal (UPM) antes del embarazo actual.

Antes de comenzar el tratamiento se extrajo una muestra de sangre periférica mediante punción de una vena periférica, que se coaguló a temperatura ambiente, se obtuvo el suero mediante centrifugación y se guardó a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta la realización de los análisis específicos.

La determinación de PAPP-A se realizó mediante un método de anticuerpos monoclonales dobles, y las de HCG y HPL a través de pruebas de ELISA en microplacas con anticuerpos dobles y anticuerpos monoclonales anti-HCG. Las sensibilidades de los ensayos para estas proteínas fueron de 2 mIU/ml y 0.008 ng/ml, respectivamente. La SP1 se determinó también a través de un método de ELISA en microplacas. La glucodelina y el VEGF se determinaron por técnica de ELISA, y la progesterona se midió mediante RIA, consiguiendo que la menor dosis detectable fuera de 0.12 nM.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba *t* de Student, considerando un valor de  $p < 0.05$  como significativo. Además, se utilizaron curvas ROC y curvas de regresión de acuerdo con el patrón de dependencia de los marcadores con respecto a la edad gestacional.

## Resultados

El estudio incluyó 43 pacientes con EE confirmado por laparoscopia, con una edad gestacional y materna medias de UPM + 7.3  $\pm$  1.4 semanas y 31.0 + 6.1 años, respectivamente; y una población control formada por 79 mujeres con embarazos sin complicaciones con una edad gestacional media de UPM + 8.1  $\pm$  1.3 semanas y una edad materna media de 28.6  $\pm$  6.7 años. La diferencia en la edad gestacional entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ( $p = 0.0008$ ) y las mujeres pertenecientes al grupo control fueron ligera pero significativamente más jóvenes que aquellas con EE ( $p = 0.048$ ).

En el grupo control, los niveles de PAPP-A, SP1 y HPL mostraron incrementos logarítmicos abruptos en sus concentraciones séricas durante todo el período gestacional estudiado (5+4 a 9+6 semanas,  $n = 79$ ). En ese mismo grupo, la HCG mostró el incremento logarítmico abrupto en los subgrupos con menor edad gestacional (5+4 a 7+3 semanas,  $n = 30$ ), seguido por un descenso más llano (7+6 a 9+6 semanas  $n = 49$ ,  $p = 0.0913$ ). La progesterona mostró un incremento logarítmico menos notorio durante todo el período de estudio ( $p = 0.0050$ ). Todos estos marcadores, HCG, PAPP-A, SP1 y HPL mostraron una correlación intensa entre ellos y con progesterona en esta población estudiada. La glucodelina no fue dependiente de la edad gestacional.

Para el VEGF, 44 de 79 sueros estuvieron cerca o debajo del límite de sensibilidad del análisis (5 pg/ml); esta citoquina mostró un patrón decreciente con la edad gestacional ( $p = 0.0014$ ) cuando se consideró como valor "negativo" 5 pg/ml. Sus niveles séricos se encontraron aumentados en forma significativa en las mujeres con EE en comparación con los controles, ya que ningún suero proveniente de una paciente con EE tuvo un valor de esta citoquina por debajo del límite de detección.

El VEGF mostró una correlación negativa con HCG y SP1, pero no con PAPP-A, progesterona o los marcadores no placentarios.

Los datos provenientes de las pacientes con EE se analizaron en dos grupos: hasta 7 semanas de gestación (grupo A,  $n = 24$ ) y más de 7 semanas (grupo B,  $n = 19$ ). Los múltiplos de las medianas (MoM) de todos los marcadores (excepto VEGF) se hallaron fuertemente disminuidos en comparación con las medianas de los controles: en el grupo A, cerca de 0.1 MoM para HCG, PAPP-A y SP1 y cerca del 0.25 para HPL, glucodelina y progesterona; en el grupo B, la MoM para HCG y HPL fue de 0.03-0.04 y menor a 0.02 MoM para PAPP-A y SP-1. Al igual que lo observado en el grupo control, HCG, PAPP-A, SP1 y HPL se correlacionaron intensamente entre ellos, aunque la progesterona sólo mostró correlación con HCG ( $p < 0.0042$ ) y

con glucodelina ( $p < 0.0009$ ).

Debido a la presencia de niveles incrementados de VEGF y de concentraciones disminuidas de todos los demás marcadores investigados en el EE se calcularon las razones entre VEGF y estos marcadores. Estas razones tuvieron un fuerte poder de discriminación para todos los marcadores evaluados, en particular para PAPP-P, SP1, HPL y HCG. Debido a la detección aislada de valores de VEGF elevados en algunos de las muestras tomadas de embarazos tempranos, esta discriminación fue menos pronunciada en el grupo con edad gestacional de hasta 7 semanas, pero igualmente resultó muy significativa (todos los valores de  $p$  por debajo de 0.0001).

Se halló que la combinación de tres marcadores independientes en la fórmula VEGF/(PAPP-A x progesterona) fue muy superior a cualesquiera de los marcadores analizados en este estudio.

## Discusión

La ecografía transvaginal en combinación con la determinación de los niveles séricos de HCG y progesterona se utiliza frecuentemente para el diagnóstico de EE. Los resultados comprobados por los autores confirman el hallazgo de niveles disminuidos de progesterona y de marcadores placentarios (estos últimos reducidos en forma marcada) en pacientes con EE, al igual que en estudios publicados previamente.

Tres marcadores, independientes uno del otro, se combinaron en la fórmula [VEGF/(PAPP-A x progesterona)] la cual mostró una sensibilidad (97.4%) y especificidad muy altas (92.4%) para el diagnóstico de EE. En la gestación muy temprana, el poder discriminatorio de esta fórmula fue menos pronunciado, dicen los autores, por dos razones: primero, porque existieron algunos valores elevados de VEGF entre las mujeres pertenecientes al grupo control, y segundo, agregan, porque las proteínas placentarias –las cuales son producidas por la placenta y liberadas a la circulación materna luego de la formación de este órgano– muestran niveles bajos durante la gestación temprana y se incrementan en forma marcada en una etapa posterior. Sin embargo, la utilización de una razón triple, el valor de significación entre casos y controles alcanzó un valor de  $p$  por debajo de 0.0001, incluyendo el grupo con menor edad gestacional que fue analizado en forma separada. El análisis de curvas ROC mostró que el agregado de HCG a la triple razón no mejoró el poder discriminatorio.

Los autores concluyen que el análisis con tres marcadores permite una discriminación clara entre el EE y el EIN. Se necesitan estudios adicionales para ver si esta nueva combinación de marcadores resulta de utilidad clínica y si puede permitir la distinción entre EE y embarazos uterinos tempranos anormales.

