

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 - Concentraciones Séricas de la Hormona Antimülleriana en Mujeres en Edad Fértil con Ciclos Ovulatorios Normales y sin Ovulación

Laven J, Mulders A, Visser J y colaboradores

Division of Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Section of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

[Anti-Müllerian Hormone Serum Concentrations in Normoovulatory and Anovulatory Women of Reproductive Age]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
89(1):318-323, Ene 2004

Debido a que las concentraciones séricas de la hormona antimülleriana tuvieron buena correlación con diferentes parámetros clínicos, endocrinológicos y ecográficos asociados con el síndrome de poliquistosis ovárica, podrían utilizarse como marcadores de extensión de esta patología.

La hormona antimülleriana (HAM) es una glucoproteína dimerica que pertenece a la superfamilia de los factores de crecimiento tumoral beta (TGF β). Durante la diferenciación sexual fetal esta hormona es producida por las células de Sertoli en los varones, lo que induce la degeneración de los conductos müllerianos. En las mujeres, la hormona es expresada por el ovario solamente en el periodo posnatal, y hasta no hace mucho tiempo su función sobre el aparato reproductor femenino era desconocida.

Recientemente se observó que los niveles de HAM descienden con el tiempo en mujeres jóvenes con ciclos ovulatorios normales, mientras que otros marcadores asociados con el envejecimiento ovárico no cambian durante este período. Aunque las concentraciones de HAM se correlacionaron con la edad y con la hormona foliculoestimulante (FSH), los niveles séricos tuvieron una asociación más firme con el número de folículos antrales. De esta manera, la HAM podría representar un marcador sensible de envejecimiento ovárico. Además, se ha visto que la respuesta deficiente durante la fertilización *in vitro*, indicadora de una reserva ovárica disminuida, está asociada con bajas concentraciones séricas basales de HAM.

La anovulación crónica constituye una patología importante (20% a 25%) entre las parejas infértiles. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente el 80% de las pacientes que padecen anovulación crónica presentan valores séricos de FSH dentro de parámetros normales junto con una actividad normal de estrógenos endógenos. Estas mujeres quedan clasificadas como portadoras de infertilidad anovulatoria normoestrogénica normogonadotrófica, conocida más frecuentemente como WHO clase 2. Debido a que los factores etiológicos de este trastorno pueden variar de una paciente a otra, las mujeres anovulatorias WHO clase 2, incluidas aquellas con síndrome de poliquistosis ovárica (SPO), constituyen una población notablemente heterogénea.

Ya que la HAM es expresada en forma predominante por los folículos pequeños, sus concentraciones séricas pueden estar aumentadas en pacientes con SPO. Así, en mujeres con SPO que presentan las características típicas de este síndrome se hallaron niveles de HAM elevados en comparación con los presentes en controles normales. Los autores diseñaron este estudio para evaluar el papel de la HAM como marcador clínico de relevancia para la extensión de la disfunción ovárica en mujeres anovulatorias WHO clase 2, con SPO o sin él.

Pacientes y métodos

En este estudio se incluyeron 128 pacientes de entre 19 y 41 años que asistieron a la institución de los autores entre 1994 y 1999 y que presentaban infertilidad; oligomenorrea (intervalo mayor a 35 días entre los ciclos menstruales) o amenorrea (ausencia de sangrado vaginal de al menos 6 meses); concentraciones séricas de FSH dentro de límites normales (1-10 UI/l) y, en caso de amenorrea, resultado positivo a la administración de progestágenos. A un subgrupo de estas pacientes se les diagnosticó SPO debido a hiperandrogenemia (índice de andrógenos libres mayor a 4.5 basado en la fórmula testosterona x 100/globulina fijadora de esteroides sexuales) y un incremento en el número de folículos (12 folículos o más con un tamaño comprendido entre 2 mm y 9 mm) o en el volumen ovárico, el cual se consideró elevado con un valor superior a 10 ml.

Para las imágenes ecográficas se utilizó un transductor vaginal de 6.5 MHz y se evaluó el volumen ovárico, la ecogenicidad del estroma (clasificada arbitrariamente entre 1 a 3 por cada ovario) y el número medio de folículos.

El grupo control lo formaron 41 voluntarias sanas seleccionadas mediante un anuncio en un periódico. Los criterios de inclusión fueron la existencia de ciclos menstruales regulares (26 a 30 días), 20 a 36 años, índice de masa corporal entre 18 y 25 kg/m² y ausencia previa de medicación o anticonceptivos orales durante al menos tres meses anteriores al estudio. La ecografía transvaginal y las muestras de sangre se realizaron durante la fase folicular temprana (el día 3, 4 o 5 del ciclo).

Tratamiento inductor de la ovulación

En un subgrupo de pacientes WHO clase 2 (aquellas en las cuales la ovulación o la concepción fracasaron luego del tratamiento con citrato de clomifeno), se comenzó terapia con gonadotrofinas entre los 3 y 5 días posteriores al inicio de un sangrado menstrual espontáneo o inducido por progestágenos. Las pacientes recibieron inyecciones subcutáneas diarias de FSH recombinante. Durante todos los ciclos iniciales se empleó un protocolo escalonado que comenzó con una dosis de 1 ampolla diaria de FSH (75 UI) por día, la cual se fue incrementando de a media ampolla si no se evidenciaba respuesta ovárica luego de 14 días (al menos un folículo de al menos 10 mm). Posteriormente se incrementó la dosis en media ampolla cada 7 días en la medida de lo necesario. Se definió la dosis de respuesta a la FSH como la dosis a la cual se pudo observar respuesta ovárica. En los casos que presentaron respuesta satisfactoria, la dosis de FSH se mantuvo constante hasta la administración de 5 000 UI de gonadotrofina coriónica humana.

Determinaciones hormonales

Las muestras de sangre se obtuvieron por venopunción y se procesaron dentro de las dos horas de extraídas. El suero se almacenó a -20°C para la determinación de HAM, FSH, hormona luteinizante (LH), testosterona (T), globulina fijadora de

hormonas sexuales (SHBG), inhibina B, androstenediona (AD) y estradiol (E_2).

Para la determinación de los niveles de HAM se utilizó un ensayo enzimoinmunométrico ultrasensible, el cual permitió un límite de detección de 0.05 $\mu\text{g/l}$. Para la detección de inhibina B se empleó un ensayo enzimoinmunométrico que tuvo un límite de detección de 3.4 ng/l . Los niveles de LH, FH y SHBG se midieron a través de inmunoensayos basados en luminiscencia, y para los de E_2 , T y AD se emplearon radioinmunoensayos específicos.

Análisis de datos

El análisis estadístico se realizó mediante la utilización del programa de computación SPSS. Los datos están presentados como la media \pm desvío estándar (DS) si se hallaron distribuidos en forma normal, de lo contrario, como la mediana y los valores límite. Para la determinación de diferencias entre los grupos, se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis si los datos no estuvieron normalmente distribuidos. Si la distribución resultó normal se utilizó ANOVA. Un valor $p \leq 0.05$ se consideró significativo.

Resultados

Las mujeres del grupo de estudio y las de del grupo control fueron comparables en términos de edad. Los parámetros endocrinos en los controles se encontraron dentro de los límites considerados normales para mujeres con ciclos menstruales regulares. En forma similar, las ecografías informaron recuentos normales de folículos en ambos ovarios en este grupo de voluntarias.

Las pacientes WHO clase 2 fueron oligomenorreicas o amenorreicas, con una mediana de duración de sus ciclos de 75 días, valor significativamente diferente del de los controles ($p < 0.001$). A su vez, el índice de masa corporal fue estadísticamente diferente ($p < 0.01$) con respecto a las voluntarias. Estas pacientes WHO clase 2 presentaron niveles elevados de LH y de T y más ovarios poliquísticos en la evaluación ultrasonográfica.

Los niveles de HAM fueron significativamente diferentes ($p < 0.001$) entre los controles (valor mediano 2.1 $\mu\text{g/l}$, límites 0.1-7.1 $\mu\text{g/l}$) y las pacientes WHO clase 2 (valor mediano 7.6 $\mu\text{g/l}$, límites 0.1-40.0 $\mu\text{g/l}$). Cuando se clasificó a las mujeres según presentaran o no SPO, los valores de HAM se elevaron en forma estadísticamente significativa (valor mediano 9.3 $\mu\text{g/l}$, límites 1.8-40.0 $\mu\text{g/l}$) en las que presentaron ovarios poliquísticos, en comparación con las que no los tuvieron (valor mediano 6.4 $\mu\text{g/l}$, límites 0.1-22.1 $\mu\text{g/l}$, $p < 0.001$) y los controles (valor mediano 2.1 $\mu\text{g/l}$, límites 0.1-7.1 $\mu\text{g/l}$, $p < 0.001$).

Existió una relación negativa entre la edad y los valores de HAM en las voluntarias ($R = -0.465$; $p < 0.002$) y en las pacientes WHO clase 2 ($R = -0.248$, $p < 0.001$). La disminución en los niveles de HAM con el aumento de la edad fue significativamente diferente ($p < 0.001$) en pacientes WHO clase 2, al ser comparados con los hallados en las voluntarias del grupo control.

En las pacientes WHO de clase 2, los valores de HAM se correlacionaron en forma significativa con la duración del ciclo menstrual ($R = 0.203$; $p < 0.05$), con LH ($R = 0.331$, $p < 0.001$), con T ($R = 0.477$; $p < 0.001$), con AD ($R = 0.321$; $p < 0.001$), índice de andrógenos libres ($R = 0.224$; $p < 0.01$), con el volumen ovárico medio ($R = 0.421$; $p < 0.001$) y con número medio de folículos ($R = 0.308$; $p < 0.001$), pero no con los niveles de inhibina B.

En 79 pacientes en quienes el tratamiento con clomifeno fue fallido, existió disponibilidad de datos acerca del resultado de la inducción con las gonadotrofinas. No se encontró correlación significativa entre las concentraciones séricas de HAM y la dosis de respuesta a la FSH ($R = -0.147$, $p < 0.200$) y entre el valor de HAM y la duración (en días) de la estimulación o el número total de ampollas de FSH empleadas.

Discusión

Para los investigadores, este estudio muestra con claridad que los niveles de HAM se encuentran elevados en pacientes infértiles

anovulatorias y normogonadotróficas. El subgrupo de mujeres WHO de clase 2 con SPO presentó los niveles más altos de esta hormona. Más aun, parece que estos niveles se correlacionan con la extensión de la disfunción ovárica en estas mujeres, debido a los niveles elevados de LH o T y al incremento en el número de folículos o el volumen ovárico de acuerdo con lo determinado por ecografía. Podría formularse la hipótesis de que la edad a la cual tiene lugar la menopausia está retrasada en estas mujeres, lo que podría ser consecuencia directa de la elevada producción intraovárica de HAM secundaria a un número incrementado de unidades productoras de la hormona.

Uno de los hallazgos que sorprendió a los investigadores fue la diferencia en el descenso relativo en los niveles séricos de HAM con el aumento de la edad entre las mujeres del grupo control y las de WHO clase 2, lo que sugiere que éstas últimas podrían llegar a la menopausia más tardíamente.

Los autores concluyen que las concentraciones séricas de HAM se encuentran elevadas en mujeres WHO de clase 2, lo que parece estar en relación con el incremento en el número de folículos pequeños preantrales y antrales precoces, especialmente en aquellas mujeres con ovarios poliquísticos. Ya que las concentraciones de HAM se correlacionaron bien con otros parámetros clínicos, endocrinos y ecográficos indicadores de disfunción ovárica, la determinación de esta hormona puede constituir un nuevo marcador para la extensión de la enfermedad. Los niveles de HAM elevados en pacientes WHO de clase 2 y especialmente en las que padecen SPO podrían indicar una reserva ovárica incrementada.

2 - La Actividad Proliferativa en los Carcinomas Primarios de Mama es un Factor Pronóstico Destacado

Michels JJ, Marnay J, Delozier T y colaboradores

Department of Pathology and Department of Clinical Oncology, Centre Francois Baclesse, Caen, Francia

[Proliferative Activity in Primary Breast Carcinomas Is a Salient Prognostic Factor]

Cancer 100(3):455-464, Feb 2004

La fracción de fase S es un predictor valioso de supervivencia y puede ser determinado con confianza en un 80% de los casos, aproximadamente. Junto con la actividad mitótica, podría convertirse en un factor pronóstico para utilizar en la práctica diaria por los oncólogos en el manejo del cáncer de mama.

Se describen numerosos factores predictores en la literatura disponible sobre el cáncer de mama. Entre los más útiles se mencionan el tamaño tumoral (estadio T), el compromiso de los ganglios linfáticos (estadio N) y el grado histológico, los que junto con la edad y el estado de los receptores hormonales son utilizados a diario por los oncólogos para definir estrategias terapéuticas. Cerca de la mitad de todas las pacientes con este cáncer tienen su patología limitada a la mama, sin invasión de ganglios linfáticos axilares (N0). Aunque estos casos con estadio N0 tienen un pronóstico relativamente bueno, aproximadamente

un tercio de ellas fallecerán por esta enfermedad; así, se necesitan nuevos factores pronósticos que puedan identificar un subgrupo de pacientes de bajo riesgo que no requieren quimioterapia adyuvante.

A pesar de la vasta literatura sobre la citometría de flujo (CDF) en el cáncer de mama, esta técnica no es todavía utilizada en el manejo terapéutico, en vistas de los resultados contradictorios informados. La conferencia de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) no recomendó su uso rutinario debido a la falta de estandarización y al uso de puntos de corte elegidos en forma retrospectiva para las definiciones específicas de fracciones de fase S (SPF) altas y bajas.

En este estudio, que involucró pacientes con cáncer de mama sin tratamiento previo, los investigadores buscaron correlaciones entre los parámetros de la CDF y los factores clinicopatológicos clásicos, y entre estos mismos parámetros y la supervivencia en la población general, también de acuerdo con el compromiso ganglionar. El análisis prestó particular atención a aquellas pacientes con actividad proliferativa baja (es decir, SPF y actividad mitótica), con un enfoque central sobre el efecto del tratamiento.

Materiales y métodos

Entre marzo de 1990 y julio de 1999 se realizaron análisis citométricos de 1 984 carcinomas de mama invasivos no tratados sin metástasis sistémicas y sin otro carcinoma sincrónico o metacrónico de significación pronóstica. Las muestras se obtuvieron del área más representativa del tumor mediante resección por congelación y se preservaron en nitrógeno líquido hasta su análisis posterior. Como control se reseco un área adyacente para un examen histológico rutinario.

El análisis de los datos de la CDF se realizó a través del programa de computación *MultiCycle*. Los resultados de la SPF se dividieron en tres clases (baja, intermedia y alta) de acuerdo con los terciles y la ploidía, según lo recomendado por la *American Consensus Conference*, y se conservaron los histogramas con un coeficiente de variación < 8, más de 2 000 células y/o 15% de eventos en el ciclo aneuploide estudiado.

Para la medición del tamaño tumoral se utilizó material fresco. El tipo histológico se dividió en cuatro categorías: carcinoma ductal, carcinoma lobular, carcinoma de bajo grado (papilar, cribiforme, medular, mucinoso o tubular), y carcinoma de alto grado (indiferenciado y metaplásico o células fusiformes). El grado histológico se evaluó de acuerdo con el sistema *Scarff-Bloom* (SB) y a su modificación, para lo cual se consideraron dos grupos: SB-modificado de bajo grado (grados 1 a 3) y SB-modificado de alto grado (grados 4 a 5).

Se contabilizaron las mitosis en el área con mayor proliferación utilizando el índice mitótico (indmit: número máximo de mitosis por 1.7 mm²; y maxmit: número máximo de mitosis por campo de gran aumento). El estado de los receptores hormonales se determinó mediante el método *charcoal*, con un valor de corte de 25 fmol/mg.

Métodos estadísticos

Los criterios primarios utilizados fueron la tasa de supervivencia libre de recurrencia (RFS), la tasa libre de enfermedad (DFS), la tasa libre de metástasis (MFS) y la tasa de supervivencia global (OS). La DFS se estimó en base al tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la aparición de recurrencia o metástasis y se calculó mediante el método de Kaplan-Meier. Para el análisis multivariado se empleó el modelo de regresión de Cox, el cual incluyó todos los factores hallados significativos en el análisis univariado y excluyó aquellos para los cuales el valor de p fue > 0.0001, luego de la estratificación según el uso de quimioterapia (la estratificación de acuerdo con el tratamiento demostró que sólo la quimioterapia estuvo vinculada con el pronóstico [p < 0.0001]).

Resultados

Luego del control histológico de calidad, se seleccionó el 93.8% de los casos iniciales para el análisis. La edad de las

pacientes varió entre 23 y 93 años (valor medio y mediano: 58 años), y la mediana de seguimiento fue de 55 meses (valores extremos 1–140 meses). El 50% de todos los tumores se presentaron en la mama derecha, el 48% en la izquierda y el 2% restante fueron tumores bilaterales sincrónicos. La mitad de todas las pacientes pertenecían a la estadificación N0. El tamaño de los tumores fue de entre 4 y 70 mm (valor medio 27 mm, valor mediano 20 mm).

El tratamiento de las pacientes se realizó de acuerdo con los protocolos actuales e incluyó quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia o una combinación de ellos. Al finalizar el período de seguimiento, 1 392 de 1 861 pacientes se encontraban con vida (75%) y sin evidencia de enfermedad, 148 (8%) vivían con la patología, 65 había fallecido por una patología intercurrente y 256 (14%) fallecieron debido al cáncer.

Las tasas DFS a los 5 y a los 10 años fueron de 76% y 64%, respectivamente. En relación con la actividad mitótica en la población global estudiada, la mediana del indmit fue de 9 (medio, 15) y la del maxmit fue de 3 (medio, 3.3). Los autores seleccionaron 10 y 3, respectivamente, como los valores de corte para indmit y maxmit.

En total, se pudieron evaluar 1 853 muestras para la ploidía del ADN: se encontraron 725 (39%) tumores diploides, 929 (50%) aneuploides y 201 (10.8%) multiploides. De acuerdo con las guías de la *American Consensus Conference* (ACC), se pudieron evaluar 1 514 muestras para SPF.

La SPF alta y la aneuploidía tuvieron una correlación firme (p < 0.0001) con el mayor tamaño tumoral, con el alto grado histológico, con la presencia de ganglios axilares positivos, con la negatividad para receptores hormonales, con la invasión de vasos linfáticos, con el tipo histológico y con la actividad mitótica.

Factores pronósticos

El análisis univariado de la totalidad de la población estudiada indicó que los siguientes factores clinicopatológicos se relacionaron congruentemente con la DFS (p < 0.0001): estadio T, grado tumoral, actividad mitótica, invasión linfática o vascular, y estadio ganglionar o estado de los receptores (o ambos) junto con la ploidía (diploidía contra no diploidía) y SPF. La edad (valor umbral de 50 años) y el estado menopáusico no se correlacionaron con la DFS.

El análisis multivariado mostró que el estado ganglionar, la actividad proliferativa, el estado de los receptores y la invasión vascular o linfática se correlacionaron firmemente con la DFS (p < 0.0001).

Al considerar sólo las pacientes con estadio N0 (n = 747), los resultados del análisis univariado de la DFS no cambiaron en forma significativa; las únicas diferencias fueron las correlaciones más débiles con la ploidía (p = 0.012) y con el estadio T (p = 0.0004). Luego del análisis multivariado persistieron dos factores significativos: la actividad mitótica (indmit) y la SPF. La combinación de estos dos factores permitió a los autores dividir las pacientes con enfermedad en estadio N0 en tres grupos.

Trescientos sesenta y tres casos con actividad proliferativa baja y con baja SPF mostraron un bajo índice de eventos carcinogénicos (3%); de estas 363 pacientes, el 9.3% recibió quimioterapia, el 69% hormonoterapia y el 73.5% radioterapia local. No se observaron diferencias en la DFS entre las pacientes que recibieron quimioterapia y las que no la recibieron en este subgrupo.

En el subgrupo formado por 154 casos con índice mitótico elevado y con SPF alta se pudieron observar eventos de tipo carcinogénico en el 20%. Entre estos casos, existió una tendencia a que les fuera mejor a las que recibieron quimioterapia.

Entre 230 pacientes con índice mitótico elevado o con SPF elevado (pero no ambos al mismo tiempo), se registraron 23 eventos carcinogénicos (11.3%), sin observarse diferencias significativas en la DFS entre los casos tratados con quimioterapia y los que no lo fueron.

Para evaluar el valor predictor de la actividad proliferativa, los investigadores lo compararon con los estándares de referencia de

acuerdo con la *St. Gallen Conference* (CSG) y el conjunto de factores pronósticos utilizados en la práctica oncológica diaria. La comparación de los tres grupos pronósticos con aquellos propuestos por CSG mostró que, de acuerdo con estos estándares, el 2% de las pacientes fueron de riesgo bajo (sin eventos), aproximadamente un tercio tuvieron un riesgo intermedio (5.4% de eventos) y dos tercios un riesgo elevado (10.4% de eventos). Según el criterio empleado por los autores, el 49% de las pacientes tuvieron un riesgo bajo (3% de eventos), el 30% presentaron un riesgo intermedio (10.6% de eventos) y el 20% fueron de riesgo elevado (20% de eventos). No existieron diferencias significativas en la frecuencia de eventos de acuerdo con la actividad proliferativa cuando se realizó la estratificación de las pacientes según el CSG.

En la institución de los autores, las pacientes con estadio N0 son candidatas para recibir quimioterapia si tienen menos de 35 años, si sus tumores miden menos de 2 cm, o si presentan patología de alto grado o receptores para estrógenos negativos. En el grupo de bajo riesgo clínico se cuantificaron 15 eventos carcinogénicos (5.3%) y 53 en las incluidas en el grupo de alto riesgo clínico (11.4%).

El análisis univariado de las pacientes portadoras de enfermedad con compromiso ganglionar demostró los siguientes factores pronósticos significativos para DFS (todos con un valor de $p < 0.0001$): estadio T, estado de los receptores hormonales, actividad mitótica (maxmit e indmit), SPF, ploidía, e invasión linfática o vascular. Solamente la edad no se encontró relacionada con la DFS ($p = 0.7$). Luego del análisis multivariado de estos factores significativos persistieron dos factores pronósticos: el tamaño tumoral y la actividad proliferativa. Mediante el empleo de estos factores, los autores crearon tres subgrupos de pacientes con ganglios positivos, según el número de factores de riesgo (0, 1 o 2), los cuales representaron 5%, 28% y 43% de los eventos carcinogénicos, respectivamente.

Discusión

En este estudio, se hallaron correlaciones firmes entre la aneuploidía del ADN y los factores pronósticos desfavorables, como el tumor de alto grado, la presencia de tumores con receptores negativos, el tipo histológico desfavorable, el mayor tamaño tumoral y la invasión linfática, sin que se encontraran correlaciones entre la ploidía del ADN y la edad.

Según los investigadores, la CDF era considerada menos predictora que el estadio T, el grado tumoral, el estado de los receptores hormonales y el estadio N. En la literatura sobre CDF realizada en material fresco o congelado existe acuerdo en relación con el impacto pronóstico de la ploidía del ADN, a pesar de la carencia de métodos estandarizados para su determinación.

Los autores consideran demostrado que las objeciones de la ASCO con respecto a la CDF en el cáncer de mama –específicamente con relación a la definición de grupos de riesgo bajo y alto definidos prospectivamente– pueden ser pasadas por alto si las guías de la ACC se siguen estrictamente y si se utilizan tercios. La actividad proliferativa, estimada mediante la actividad mitótica (que comprende la fase M y tiene esencialmente una longitud fija) o por SPF (que involucra la fase S y tiene una variabilidad intertumoral significativa), permitió identificar un grupo que representó el 48.5% de las pacientes con cáncer de mama en estadio N0, con un riesgo bajo de eventos carcinogénicos (3% de eventos luego de un período de seguimiento promedio de 55 meses). Los autores opinan que este hallazgo justificaría un curso menos agresivo de tratamiento para este grupo de pacientes.

De esta manera, los resultados del estudio, combinados con los datos provenientes de literatura de mayor relevancia, argumentan a favor del uso del SPF para la determinación del pronóstico en oncología mamaria. La identificación de un grupo grande de pacientes con riesgo muy bajo de recurrencia o de metástasis aporta un argumento firme en contra del uso cuasisistemático de la terapia adyuvante que ha sido recomendado por varios paneles oncológicos y podría beneficiar

a las pacientes y aliviar la carga financiera al sistema de salud.

Este estudio podría servir de base para que otros investigadores intenten reproducir los resultados encontrados con un período de seguimiento más prolongado.

3 - Tratamiento de la Diabetes Mellitus en Manos de Obstetras y Ginecólogos

Gabbe S, Pratt Gregory R, Power M y colaboradores

Vanderbilt University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology; Vanderbilt Diabetes Center, Nashville; Department of Research, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington DC, EE.UU.

[Management of Diabetes Mellitus by Obstetrician-Gynecologists]

Obstetrics & Gynecology 103(6):1229-1234, Jun 2004

Los obstetras y ginecólogos en ejercicio de su profesión han incorporado las recomendaciones actuales en sus normas de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con diabetes gestacional y de tipo 1.

Las estrategias y las técnicas para el tratamiento de la diabetes mellitus durante el embarazo han mejorado en forma notoria durante las dos últimas décadas. En la actualidad existen nuevas terapias con insulina y el automonitoreo de la glucemia por parte de los pacientes está incorporado ampliamente en los planes de atención. Como resultado de estos avances, la incidencia de morbilidad y mortalidad perinatales se ha reducido notablemente. Los obstetras y ginecólogos manejan a diario pacientes con diabetes tipo 1, tipo 2 y gestacional (DMG).

En este estudio, los autores buscaron comparar los patrones de práctica de los becarios y de los becarios principiantes del *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) con las recomendaciones actuales de la ACOG. Se preguntó acerca de los métodos de pesquisa, los criterios para el diagnóstico, la utilización de automonitoreo por parte de sus pacientes, medicaciones preferidas y la forma en la que otros proveedores de salud asisten la atención de embarazadas con diabetes. Además, se compararon los datos obtenidos con los patrones de práctica documentados durante los últimos 16 años en series previas.

Materiales y métodos

Se enviaron por correo postal 1 398 encuestas a becarios de la ACOG que se encontraban realizando práctica asistencial, 398 de los cuales integran la *Collaborative Ambulatory Research Network*. Esta red se estableció para facilitar la evaluación de las normas de la práctica clínica de obstetras y ginecólogos y como ayuda para el desarrollo de la educación profesional. Los restantes mil becarios (que no integran la red) fueron elegidos al azar a través de un sistema computarizado. Seis semanas después se realizó un nuevo envío postal para alentar la respuesta de aquellos facultativos (no pertenecientes a la red) que no lo habían hecho. Sobre la base de 5 años de experiencia, los investigadores esperaron que este protocolo resultara en un número aproximadamente igual de doctores que respondieran de los dos grupos y que produjera un tamaño de muestra total

mayor a 450. Este número es suficiente para detectar diferencias entre los grupos de menos de la mitad de una desviación estándar con un poder de 80% y una significación con un nivel de 0.5.

La encuesta consistió en preguntas sobre las características demográficas de los facultativos y la de sus pacientes; la práctica clínica, con inclusión de métodos de pesquisa y diagnósticos; el tratamiento de la diabetes mellitus durante el embarazo y la autoevaluación del entrenamiento médico.

Los datos se analizaron mediante el empleo del programa de computación SPSS versión 11.0. Las diferencias en las medidas categóricas se evaluaron mediante la prueba de chi cuadrado. Se utilizó un valor de alfa < 0.05 para la significación.

Resultados

Sobre el total de encuestas enviadas, se obtuvieron 569 respuestas. La tasa de respuesta para los becarios pertenecientes a la red fue 62.4%, y 32.4% para aquellos que no la integraban. La tasa global de respuesta fue del 40.9%. El segundo envío postal produjo 72 respuestas.

Ciento veintiocho facultativos respondieron que no atendían pacientes embarazadas, lo que resultó en 441 encuestas (202 de la red y 239 de becarios elegidos al azar) disponibles para el análisis.

Los doctores (mujeres y hombres) que respondieron atender pacientes embarazadas fueron en promedio más jóvenes que los que no las atendían. Fue menos probable que los médicos trataran embarazadas (43 de 248, 17.3%) en relación con las médicas (85 de 321, 26.5%, $p = 0.01$). Sin embargo, este hallazgo puede explicarse probablemente por el hecho de que las mujeres que devolvieron las encuestas fueron, en promedio, más jóvenes que los hombres (42.5 ± 0.5 años contra 51.0 ± 0.5 años, respectivamente $p < 0.001$).

El formar parte de la red no fue un factor significativo para ninguno de los análisis, por ello se combinaron y analizaron todas las respuestas en conjunto.

Esta encuesta reveló que 96.0% de los obstetras llevaron a cabo el rastreo para DMG (421 de 441). De aquellos que realizaron la pesquisa en sus pacientes, 95.2% (420 de 441) utilizó la prueba con una carga oral de 50 g de glucosa y determinación posterior de glucemia.

Los dos criterios diagnósticos más comunes para el diagnóstico de DMG son los criterios revisados de Carpenter y Coustan, recomendados recientemente por la *American Diabetes Association* (ADA) y los criterios del *National Diabetes Data Group*, cada uno de los cuales tiene un nivel diferente de sensibilidad. El 37.9% (167 de 441) utilizó los criterios de Carpenter y Coustan, y el 59% los del *National Diabetes Data Group*. Luego del diagnóstico de DMG, el 32.2% (142 de 441) ordenó la realización de pruebas de laboratorio adicionales, como el valor de hemoglobina glucosilada ($n = 99$), determinación de la función renal y recolección de orina de 24 horas ($n = 18$) y pruebas de función tiroidea ($n = 17$).

El manejo de la DMG por los participantes que respondieron incluyó terapia nutricional, ejercicios, el hipoglucemiante oral gliburida e insulina. La terapia médica nutricional es la base para el tratamiento inicial de la DMG. Los datos hallados sugieren que los facultativos a menudo realizan la derivación de sus pacientes en relación con la terapéutica nutricional, ya que 68.9% recurrieron a los servicios de un nutricionista, mientras que en 27.9% (123 de 441) esta parte del tratamiento fue realizada por ellos mismos.

Cuando se preguntó sobre quiénes participaban en el manejo del control de la glucemia una vez que la terapia se había iniciado, el 71.2% respondió que era el obstetra el encargado de dicha tarea; en el 37.6%, la enfermera especialista en diabetes; en el 26.11%, un especialista en medicina materno-fetal; un diabetólogo, en el 22%, y un nutricionista matriculado en el 25.4% de los casos. El 73.9% (325 de 441) de los encuestados respondieron que complementaron la terapia nutricional con ejercicios, la mayoría recomendó caminatas. Más del 80% de los facultativos que aconsejaron la práctica de ejercicios informaron

sobre la frecuencia aconsejable de éstos, diariamente o 3 a 5 veces por semana.

Cuando con la terapia nutricional sola no se lograron los resultados deseados, el 82.3% (363 de 441) de los obstetras y ginecólogos recomendaron insulina, mientras que el 13.2% prefirió comenzar el tratamiento con gliburida.

Cerca del 60% de los encuestados informaron que todos sus pacientes realizaban automonitoreo de los niveles de glucemia mientras que el 82% señaló que al menos el 75% de los pacientes lo hacían. El 90.7% recomendó la medición de los valores de glucemia en ayunas, mientras que el 61.2% sugirió la realización de pruebas posprandiales a las dos horas. Los valores deseables medios de glucemia en ayunas fueron de 97.3 mg/dl (desvío estándar [DS] 3.2), valor posprandial medio 103.6 mg/dl (DS 12.4), posprandial medio a la hora 134.6 mg/dl y posprandial medio a las dos horas de 122.1 mg/dl (DS 11.2).

Los resultados del automonitoreo de glucemia fueron utilizados de la siguiente manera: en 88.4% (390 de 441) de los casos para determinar si la paciente necesitaba insulina o gliburida; en el 79.8% para realizar cambios en las prescripciones y en el 63.7% para cambiar la terapéutica nutricional.

El 80.3% de los encuestados utilizó monitoreo anteparto para las pacientes con DMG. De los métodos empleados, el monitoreo fetal sin estrés (NST, por sus siglas en inglés) fue el más aplicado, seguido por el perfil biofísico y la evaluación ecográfica del crecimiento fetal. Los facultativos iniciaron el monitoreo fetal, en promedio, a las 35.7 semanas de gestación (valores entre 26-41 semanas) para las pacientes controladas con dieta y a las 32.2 semanas (límites entre 29-39 semanas) para los casos en tratamiento farmacológico.

Aproximadamente el 74% de los obstetras realizaron rutinariamente la evaluación posparto de tolerancia a la glucosa en aquellas pacientes con diagnóstico de DMG. Además, se halló más probable que los facultativos menores de 40 años realizaran esta evaluación (87.6% contra 73.2%; $p = 0.005$).

La mitad de los encuestados consideraron que su entrenamiento en DMG durante la residencia había sido exhaustivo, y el 41% consideró que había sido adecuado. La mayoría (69.6%) estuvo muy confiada en su capacidad para diagnosticar y manejar (56.9%) la DMG.

El cuidado de las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 durante el embarazo es más complejo que el de la DMG. En estas pacientes, el 54.9% de los encuestados manejaron solos el control de la glucemia. Sin embargo, en el 34.5% de las pacientes, un especialista en diabetes, como un endocrinólogo, participó en la atención; en el 16.1% lo hizo una enfermera especializada en diabetes y un nutricionista matriculado, en el 10.2%.

El automonitoreo de la glucemia en las embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 es ampliamente utilizado. El 90% de los obstetras solicitaron una determinación de glucemia en ayunas, el 56.9%, un valor posprandial a las dos horas y el 31.1% una determinación posprandial a la hora.

La variedad disponible de insulinas en la actualidad ha incrementado las posibilidades terapéuticas para el obstetra-ginecólogo que maneja estas patologías. De acuerdo con la encuesta, el 75.3% utilizó insulina corriente y el 42% insulina lispro. De las insulinas de acción prolongada, el 75.5% empleó insulina NPH y el 13.8% una combinación 70/30 de insulina NPH/corriente.

Discusión

Según los autores, este estudio pudo demostrar que durante los últimos 16 años los becarios de la ACOG han encontrado más cómodo el manejo de los embarazos en pacientes que presentan diabetes mellitus tipo 1 y gestacional. Siguen las recomendaciones más recientes para la atención de estas pacientes, lo que incluye la pesquisa universal con la prueba oral con una carga de 50 g de glucosa, terapia médica nutricional y ejercicio en las pacientes con DMG, y el automonitoreo de los niveles de glucemia para evaluar la eficacia de las terapéuticas implementadas. Además, el 75% reconoce la importancia de la

evaluación posparto de la tolerancia a la glucosa en las pacientes con DMG debido a que éstas tienen riesgo más elevado de presentar diabetes tipo 2. Ya que el Boletín de Prácticas de la ACOG más reciente data de 2001, los resultados demuestran que los becarios realizan cambios oportunos en sus normas de práctica.

Debe enfatizarse que una desventaja potencial de este estudio fue la posibilidad de que contestara mayor cantidad de obstetras "con mayores conocimientos sobre diabetes". Otra limitación adicional incluye la tasa de respuesta relativamente baja obtenida a partir de los becarios no pertenecientes a la red. Aunque la condición de miembro de la red no fue un factor significativo para ninguno de los análisis efectuados, es probable que estos datos puedan no reflejar los patrones de práctica de un espectro más amplio de becarios de la ACOG.

Los obstetras han asumido una mayor responsabilidad para el manejo del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Terapéuticas nuevas para las cuales existen datos limitados, como el uso del agente hipoglucemiante oral gliburida para las pacientes con DMG o glargina para aquellas con diabetes mellitus tipo 1, todavía no han sido adoptadas con amplitud. Mientras estas terapias se investigan más profundamente y se introducen nuevos abordajes para la atención y el cuidado, resultará importante evaluar los cambios de las normas de prácticas en el futuro.

4 - Citoquinas y Prostaglandinas en el Parto. Revisión

Keelan J, Blumenstein M, Helliwell R y colaboradores

Liggins Institute, University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda

[Cytokines, Prostaglandins and Parturition-A Review]

Placenta-Trophoblast Research 24(Supl. A):33-46, Abr 2004

La expresión y la señalización de los receptores de citoquinas en las membranas ovulares servirá para identificar cambios asociados con el trabajo de parto que puedan brindar más información sobre la función de esas citoquinas en el proceso de parto normal.

Introducción

Mientras que algunos aspectos del trabajo de parto humano son razonablemente comprendidos, la complejidad de las interacciones entre los distintos factores endocrinos y paracrinos, las cuestiones relacionadas con la anatomía y la especialización tisular y las diferencias entre los partos normales y patológicos han conspirado contra el desarrollo de una apreciación completa y no ambigua de qué es lo que determina el momento del nacimiento, y la participación de los distintos tejidos y órganos intrauterinos en ese proceso. Las diferencias entre las especies y las limitaciones para la obtención de los modelos animales complican aun más la investigación en esta área. De todas maneras, existe evidencia ampliamente aceptada de que la producción de prostaglandinas es un elemento clave en el proceso del trabajo de parto a término y pretérmino en caso de infección intrauterina. De la misma manera, estudios que comenzaron a principios de la década de 1980 dilucidaron el

papel de la producción de citoquinas proinflamatorias locales en la fisiopatología del trabajo de parto pretérmino; existe actualmente mucha evidencia de que la producción intrauterina de citoquinas se asocia tanto con el trabajo de parto a término como pretérmino y que está involucrada en una cantidad de aspectos clave del parto.

Producción de citoquinas por los tejidos gestacionales en el trabajo de parto a término y pretérmino

La placenta y las membranas ovulares son fuente de una gran cantidad de citoquinas, quemoquinas y factores relacionados. Los estudios por medio de ADN demostraron que mientras muchas de esas citoquinas y quemoquinas se expresan en los tejidos antes del trabajo de parto, el parto a término normal se asocia solamente con aumento moderado de su expresión. La extensión de la activación inflamatoria que tiene lugar con el trabajo de parto normal a término es motivo de debate, aunque los datos parecen sugerir que no es muy importante. Por el contrario, se observa expresión enormemente aumentada, comentan los autores, de una gran cantidad de genes, particularmente de los relacionados con las citoquinas, en las membranas ovulares de los partos pretérmino complicados por corioamnionitis. Dado que estos tejidos están infiltrados con leucocitos, ese hallazgo es muy sorprendente, y asimismo es interesante, agregan, que la expresión de quemoquinas se observó también elevada en las membranas eliminadas con los trabajos de parto pretérmino que no tenían evidencia de infección intrauterina o de inflamación, en comparación con las eliminadas con el trabajo de parto normal a término.

Por el contrario, los niveles de las citoquinas en el líquido amniótico de los partos pretérmino con infección intrauterina se encuentran muy elevados. Estos hallazgos llevan a la pregunta acerca de la naturaleza de la señal iniciadora que desencadena la producción de citoquinas en las membranas de los partos pretérmino no infectados. Los autores plantean la hipótesis de que una exposición patogénica incidental o trivial puede producir respuesta inmune inadecuadamente potente en algunas mujeres que no pueden neutralizarla, lo que podría dar comienzo a un circuito de retroalimentación inflamatoria positiva que desencadena el trabajo de parto.

Citoquinas antiinflamatorias y trabajo de parto

Además de las citoquinas proinflamatorias, las membranas ovulares producen citoquinas antiinflamatorias tales como la interleuquina (IL) 10. La IL-10 elaborada dentro de la decidua coriónica aumenta la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la producción de prostanoideos (PGE₂).

La IL-4, otra citoquina antiinflamatoria, disminuye la producción de prostaglandinas a partir de las células deciduales, mientras que aumenta la producción de IL-1RA, disminuyendo la elaboración de prostaglandinas estimuladas por las citoquinas inflamatorias. De todas maneras, las concentraciones de IL-4 en el líquido amniótico no muestran incremento importante que coincida con el trabajo de parto normal a término.

Esas citoquinas, que típicamente actúan como factores antiinflamatorios, se informó que ejercen efectos estimulantes inusuales en los tejidos gestacionales a término. Tanto la IL-4 como la IL-10 estimulan la liberación de prostaglandinas, así como de citoquinas inflamatorias dentro de los tejidos gestacionales. Esto llevó a la hipótesis de que el trabajo de parto a término se asocia con eliminación o efecto contrario de los agentes antiinflamatorios, como parte de la adaptación de evolución para acelerar los procesos inflamatorios necesarios para el trabajo de parto y el nacimiento exitosos.

Señalización de las citoquinas en los tejidos placentarios durante el trabajo de parto

Las citoquinas activan varias vías de señalización intracelular para poder ejercer sus efectos fisiológicos. En los últimos años ha aparecido evidencia en aumento de que la señalización ejercida por las citoquinas está controlada en forma negativa por distintos factores. En 1997 se descubrió una nueva familia de

proteínas supresoras de la señalización de las citoquinas (SOCS, por sus siglas en inglés), que son objeto de varias revisiones recientes. Las proteínas SOCS actúan como reguladoras intracelulares de la señalización de las citoquinas por unión a los miembros de la familia de las tirosinquinazas, inhibiendo su actividad de quinasas así como la fosforilación subsecuente y la activación de sus objetivos de acción siguientes. Las proteínas SOCS inhiben la señalización de una amplia gama de citoquinas y factores relacionados que incluyen la IL-4, la IL-6, la prolactina, la hormona de crecimiento, los interferones y el factor de células madre.

Hasta el presente, la placenta parece estar excluida de los procesos inflamatorios del trabajo de parto, si bien existen informes controvertidos sobre los cambios placentarios en la producción de IL-6 y de IL-8 durante el trabajo de parto. La placenta debe, por lo tanto, desempeñar una función más importante de lo que se cree actualmente en la señalización de las citoquinas durante el proceso del parto, y ese proceso debe estar controlado por las proteínas SOCS.

Regulación por las citoquinas de la producción intrauterina de prostaglandinas

La regulación del metabolismo del ácido araquidónico en las membranas ovulares se cree que es clave para el mantenimiento de la gestación y para el inicio y la progresión del trabajo de parto. Se ha convertido en un dogma que las citoquinas regulan la producción de prostaglandinas, y que esto constituye un aspecto importante del trabajo de parto. La elaboración de prostaglandinas por las células del amnios, del corion, de la decidua y del miometrio es potenciada por la IL-1 β y por el TNF- α , al menos en parte a través del aumento de expresión de la sintetasa H de prostaglandina.

Además de la regulación del nivel de síntesis, las concentraciones de prostaglandinas pueden ser también moduladas a través de regulación de la inactivación catabólica. La enzima que cataboliza las prostaglandinas hacia sus metabolitos inactivos es la 15 hidroxiprostaglandina deshidrogenasa, que abunda en el corion, en el trofoblasto placentario y, en menor medida, en la decidua.

Mientras que mucha de la atención se ha dirigido sobre la regulación de las sintetasas H de prostaglandinas (PGHS, por sus siglas en inglés) 1 y 2 en el trabajo de parto a término y pretérmino, la biosíntesis de prostanooides es también modulada por cantidades relativas de las distintas isomerasas de prostanooides y sintetasas, expresadas dentro del tejido. Estas enzimas metabolizan el producto de la PGHS, la PGH₂ y, a diferencia de las PGHS 1 y 2, habían recibido escasa atención hasta el presente. Parecería que, en forma sorprendente, señalan los autores, no se registrarían cambios importantes en la cantidad de ninguna de las sintetasas de PGE con el trabajo de parto a término, si bien existen algunos datos sobre los cambios en la localización intracelular durante el parto. Es evidente que la función de las sintetasas de las prostaglandinas en los procesos de gestación y nacimiento serán un área de interés en los años siguientes.

Regulación prostanoide de la producción de citoquinas

El PGE₂, que es producido en el cuello uterino durante el trabajo de parto en respuesta a la leucocitosis, a las fuerzas mecánicas, y a la exposición a las citoquinas, estimula la liberación de IL-8 desde el tejido cervical, afecta la actividad proteolítica enzimática e induce la maduración del cuello uterino.

Si bien el amnios expresa varias formas de receptores de prostaglandinas, los estudios que determinan los efectos de los prostanooides primarios sobre la producción amniótica de citoquinas, identificaron solamente el tromboxano como candidato regulador.

Acciones de los prostanooides y de las citoquinas e interacciones durante el trabajo de parto

La digestión de la matriz extracelular de las membranas fetales tiene lugar en el momento del término de la gestación, y es

efectuada ampliamente por metaloproteinasas de matriz (MMP, por sus siglas en inglés) producidas localmente, cuya actividad es regulada en forma negativa por los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de matriz (TIMP). Los cambios en la actividad del activador del plasminógeno, de las MMP y de los TIMP en el líquido amniótico y en los tejidos gestacionales se asocian con la aparición del trabajo de parto y la ruptura de las membranas fetales. Las citoquinas pueden encontrarse entre los factores responsables del nivel incrementado de expresión de MMP y de la actividad en las membranas, asociados con la ruptura.

Si bien la placenta produce cantidades considerables de PGD₂ antiinflamatoria, las funciones potenciales de las PG para el mantenimiento del embarazo y el control del trabajo de parto, recién han comenzado a ser exploradas. La PGD₂ inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias y en la placenta suprime la producción de IL-6 y de IL-8, por lo que las PGD₂ y sus derivados podrían estar involucradas en la remodelación de los tejidos gestacionales, en la resolución de la inflamación y en la prevención del trabajo de parto pretérmino.

Resumen

En el contexto del trabajo de parto, el foco de investigación sobre las prostaglandinas a finales del siglo XX fue la interacción entre las citoquinas y la expresión de PGHS-2 en el parto a término y pretérmino. Estudios más recientes ampliaron ese interés hasta incluir la expresión de isomerasas y sintetasas, que determinan el perfil de los prostanooides producidos en el interior de un tejido determinado. Están siendo también activamente investigados nuevos objetivos y acciones de las prostaglandinas de clase D; su síntesis en los tejidos gestacionales está relacionada con algunas funciones importantes, que incluyen los efectos autocrinos y paracrinos dentro de las membranas fetales. De la misma manera, resulta actualmente evidente que una gran cantidad de citoquinas y de quemoquinas se expresan en esos tejidos, algunas de las cuales parecen participar tanto en el trabajo de parto a término como en el pretérmino. La expresión aumentada de citoquinas que se observa en asociación con los partos pretérmino debidos a infecciones, destaca su importancia en la fisiopatología de ese síndrome, si bien resta por saber cuáles de los muchos miembros de ese grupo son fundamentales en el proceso. Los factores responsables de desencadenar la expresión de quemoquinas en las membranas ovulares en los partos pretérmino sin infección también esperan su investigación. Finalmente, concluyen los autores, está siendo evaluada actualmente la expresión de receptores de citoquinas y de señalización en esos tejidos, para identificar los cambios asociados con el parto que puedan tener mayor significación para comprender el papel de las distintas citoquinas en el proceso de parto normal. Si bien se han presentado algunos hallazgos preliminares importantes, ésta constituye un área llena de tópicos aún por descubrir, así como el de las interacciones entre las prostaglandinas y las citoquinas durante el embarazo y el trabajo de parto.



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

5 - Tricomoniasis: ¿Bajo Control o Poco Controlada?

Soper D

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of South Carolina, Charleston, EE.UU.

[*Trichomoniasis: Under Control or Undercontrolled?*]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 190(1):281-290, Ene 2004

Junto con la infección por papilomavirus humano, la tricomoniasis es en la actualidad la infección de transmisión sexual más común en los EE.UU., si bien tradicionalmente se la consideró una enfermedad de menor importancia.

Introducción

Trichomonas vaginalis causa una infección de transmisión sexual mucho más prevalente que la provocada por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*, si bien se le ha prestado poca atención. En los EE.UU. se estimó recientemente que cada año se detectan 5 000 000 de nuevos casos, en comparación con los 3 000 000 correspondientes a infecciones por *Chlamydia* y los 650 000 casos anuales de gonorrea. Históricamente, la tricomoniasis fue considerada una prioridad menor para la salud pública ya que, a diferencia de la clamidiasis o de la gonorrea, no es una enfermedad de notificación obligatoria.

Los estudios publicados evidencian que *T. vaginalis* se asocia en forma independiente con una gran variedad de consecuencias adversas para la salud en hombres y mujeres que incluyen aumento de la transmisión del HIV, infertilidad, aparición de neoplasia intraepitelial cervical, en las mujeres, y uretritis no gonocócica y prostatitis crónica, en hombres.

Prevalencia: ¿cuál es el verdadero estado actual?

Trichomonas vaginalis es común entre las mujeres examinadas en clínicas ginecológicas, institutos de planificación familiar, servicios de enfermedades sexualmente transmisibles y centros sanitarios de escuelas secundarias. Los diagnósticos basados en extendidos frescos de Papanicolaou informan menores índices de prevalencia que los basados en cultivos; los métodos de reacción en cadena para la polimerasa producen índices aun más elevados pero sólo se encuentran disponibles para las determinaciones en investigaciones.

La información sobre la prevalencia en hombres es todavía más limitada y resulta dificultosa por la gran cantidad de infecciones asintomáticas, por la creencia de que la infección frecuentemente es autolimitada y por la falta de métodos de diagnóstico sensibles y específicos.

Secuelas de la infección: un problema grave

Varios estudios demostraron que las complicaciones relacionadas con la tricomoniasis en las mujeres incluyen aumento de la transmisión y de la infectividad del HIV; mayor riesgo de infertilidad de origen tubario y de enfermedad inflamatoria pelviana atípica; incremento del riesgo para el cáncer cervical; riesgo aumentado de infección posoperatoria y asociación con nacimientos prematuros.

En hombres, la tricomoniasis ha sido identificada como factor de riesgo para la transmisión e infectividad del HIV, como causa común de uretritis no gonocócica, y como factor de infertilidad masculina como resultado de la disminución de la motilidad y de la viabilidad espermáticas.

Transmisión

La evidencia de la transmisión sexual de la tricomoniasis es inequívoca, ya que la prevalencia es mayor entre las mujeres con parejas sexuales múltiples, y en las que presentan otras enfermedades transmisibles sexualmente. Los índices de transmisión parecen ser elevados desde el hombre a la mujer, ya que se observa en un 70% de los hombres que tuvieron contacto sexual en las 48 horas anteriores con mujeres infectadas. Esto se compara con la prevalencia del 80% al 100% en las parejas mujeres de los hombres infectados. Los hombres asintomáticos infectados pueden ser transmisores de la enfermedad y su tratamiento resulta importante para prevenir la diseminación futura de la patología.

Diagnóstico: es necesario mejorarlo

Los signos y síntomas clínicos de la tricomoniasis no son específicos, por lo que se requiere la identificación positiva del microorganismo. El cultivo en medio de Diamond permite identificar exitosamente el 95% de las infecciones, con alto grado de sensibilidad (85% a 95%) y especificidad (> 95%). La ventaja del cultivo es que requiere solamente 300 a 500 *Trichomonas vaginalis* por mililitro y sus desventajas son la tardanza para efectuar el diagnóstico definitivo, la falta de rápida disponibilidad del medio de cultivo, la muerte frecuente de los microorganismos durante el transporte y el costo más elevado en relación con los extendidos frescos.

El examen del flujo vaginal fresco mediante el microscopio constituye el método diagnóstico utilizado más frecuentemente. Sus ventajas son la rapidez y facilidad con que puede efectuarse, su bajo costo y el diagnóstico inmediato si los gérmenes se encuentran presentes. Tiene alto grado de especificidad –mayor al 95%– aunque diversos estudios demostraron escasa sensibilidad –entre el 45% y el 60%– por lo que un resultado negativo no puede descartar la infección.

El extendido de Papanicolaou ha sido utilizado para el diagnóstico de la tricomoniasis aunque su sensibilidad es de solamente el 56%, por lo que no constituye un método de diagnóstico confiable para la identificación de *Trichomonas vaginalis*.

Una prueba disponible comercialmente, basada en el ADN, demostró sensibilidad del 92% y especificidad del 98% en comparación con el examen microscópico del extendido vaginal fresco; así como sensibilidad del 92% y especificidad del 99% en relación con el método por cultivo.

Métodos de diagnóstico más novedosos, tales como la reacción en cadena de la polimerasa y otros, pueden incrementar la identificación de tricomoniasis tanto en hombres como en mujeres, y demostraron sensibilidad y especificidad del 95%. Desgraciadamente, comentan los autores, esas técnicas se encuentran actualmente restringidas sólo para su empleo en las investigaciones clínicas, debido a su alto costo y a la complejidad de la técnica.

En hombres, el diagnóstico de tricomoniasis es aun más dificultoso debido a que no se determinó el sitio óptimo para la obtención de la muestra. La observación directa del extendido de orina o de las secreciones genitales a través del microscopio detecta solamente el 30% de los casos, y si se emplea el cultivo de las secreciones uretrales, la detección aumenta sólo hasta el 60%. Estos datos demuestran que muchas de las infecciones por *Trichomonas vaginalis* en hombres no podrán ser diagnosticadas.

Tratamiento: ¿cuáles son las opciones?

La introducción de los 5-nitroimidazoles en la década de 1960 cambió notablemente el manejo de la tricomoniasis. El metronidazol y los otros 5-nitroimidazoles sistémicos como el tinidazol, el ornidazol y el secnidazol, han sido la terapia estándar para el tratamiento de la tricomoniasis durante más de 30 años. Los índices de curación con metronidazol son superiores al 90%, tanto con el régimen de dosificación durante 7 días, como con el de la dosis única de 2 gramos.

Debido a que la tricomoniasis es una enfermedad de

transmisión sexual las parejas sexuales deben ser tratadas contemporáneamente, ya que en esos casos los índices de curación se aproximan al 100% y disminuyen las recurrencias. Las Normas de Tratamiento para las Enfermedades de Transmisión Sexual de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de 2002, recomiendan una dosis única de 2 gramos de metronidazol como droga de elección para la tricomoniasis, con 500 mg 2 veces por día durante 7 días como régimen alternativo, así como el tratamiento de las parejas sexuales. Los efectos adversos comunes del metronidazol incluyen náuseas, vómitos, sabor metálico y trastornos gastrointestinales. Por otra parte, durante el tratamiento se les debe indicar a los pacientes que se abstengan de ingerir bebidas alcohólicas.

Un problema emergente es la aparición de cepas de *Trichomonas vaginalis* resistentes al metronidazol; los resultados de estudios realizados en los EE.UU. plantean que esa resistencia podría estar en aumento.

El tinidazol es un nitroimidazol de segunda generación con actividad contra las bacterias anaerobias y los protozoos cuyas dosis y eficacia se demostraron similares a las del metronidazol. Varios informes de estudios, algunos de ellos realizados en los EE.UU., describen el empleo exitoso del tinidazol para el tratamiento de la tricomoniasis resistente al metronidazol, con muy buena tolerancia y menor incidencia y gravedad de efectos adversos. El tinidazol está disponible actualmente en Europa, Asia y en la mayoría de los países de América Latina, actualmente se encuentra en desarrollo en los EE.UU.

Acciones futuras

La evaluación inicial para el diagnóstico de la tricomoniasis en hombres y mujeres en edad reproductiva necesita ser mejorada y existen actualmente elementos disponibles para lograr ese objetivo.

La tricomoniasis es fuente de morbilidad para las mujeres y presenta también consecuencias importantes para la salud de los hombres. En ellos, la enfermedad es de consideración importante en el diagnóstico diferencial de las prostatitis y de las uretritis.

La infección por *Trichomonas vaginalis* puede reducir las oportunidades de concepción tanto por factores relacionados con la mujer como con el hombre, por lo que debe ser tenida en cuenta en el algoritmo diagnóstico de las parejas infértiles.

Las estrategias de control centradas en la reducción de la infección por *T. vaginalis* pueden tener impacto significativo sobre la disminución de la transmisión del HIV en hombres y en mujeres.

La tricomoniasis resistente al metronidazol es un problema emergente, por lo que el tinidazol puede ser de utilidad para su tratamiento.

6 - Cáncer Mamario y Aborto: Reanálisis en Colaboración sobre los Datos Provenientes de 53 Estudios Epidemiológicos que Incluyeron 83 000 Mujeres con Neoplasias de Mama en 16 Países

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer

Cancer Research UK Epidemiology Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, Reino Unido

[*Breast Cancer and Abortion: Collaborative Reanalysis of Data from 53 Epidemiological Studies, Including 83 000 women with Breast Cancer from 16 Countries*]

The Lancet 363:1007-1016, Mar 2004

Los resultados de esta revisión concluyen que las gestaciones que terminan en abortos espontáneos o inducidos no aumentan el riesgo para el desarrollo de neoplasias de mama.

Introducción

Se sabe que las gestaciones que terminan en el nacimiento disminuyen el riesgo a largo plazo de la mujer para el desarrollo del cáncer mamario, pero los efectos de los embarazos que terminan en aborto espontáneo, y particularmente en aborto inducido, están menos claros, si bien muchos estudios presentaron datos relevantes. Los hallazgos en los estudios con control de casos son difíciles de interpretar. Es sabido que las mujeres que sufren un aborto inducido subinforman esos eventos, pero es más probable que revelen esa información si reciben un diagnóstico de cáncer de mama y saben que forman parte de un proyecto de investigación sobre las causas de su enfermedad.

Uno de los objetivos del *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, establecido en 1992, fue combinar la evidencia epidemiológica mundial sobre la relación entre el cáncer de mama y los eventos reproductivos, incluidos los embarazos que terminan en aborto.

Estudios incluidos y recolección de datos

Los ensayos epidemiológicos fueron elegibles para la inclusión si habían tenido 100 o más mujeres con cáncer mamario invasivo esporádico, se habían realizado en países con leyes liberales acerca del aborto y habían recogido sistemáticamente la información de cada mujer acerca de los antecedentes reproductivos que incluyeran los datos sobre abortos previos espontáneos e inducidos. Se buscaron los estudios en la base de datos de Medline, PubMed y Embase hasta octubre de 2002, finalmente se seleccionaron para su análisis 53 ensayos que cumplieran con los requisitos exigidos. Trece de esos estudios habían registrado la información prospectivamente en relación con el momento del diagnóstico de cáncer mamario, mediante registro de los informes o diseños de cohortes.

Para asegurar que las mujeres en alguno de los estudios fueran comparadas solamente con otras similares en el mismo estudio, todos los análisis se estratificaron rutinariamente por estudio, por centro dentro del estudio, por divisiones en cuanto a edad y diagnóstico, por cantidad de gestaciones y por edad de la mujer en el momento de su primer hijo en el caso de las múltiples.

Resultados

Los estudios se agruparon según la información fuera recogida prospectivamente (44 000 mujeres con neoplasias de mama) o

retrospectivamente (39 000 mujeres con igual diagnóstico). Dentro de cada tipo de diseño de estudio, los análisis individuales se registraron cronológicamente, de acuerdo con la media del año de diagnóstico de la neoplasia en la población estudiada. En promedio, la edad de las mujeres fue de 50.4 años y habían tenido entre 2 y 4 hijos.

Estuvieron disponibles los resultados de sólo 12 de los 13 estudios que registraron la información en forma prospectiva, ya que los datos sobre los abortos espontáneos no se registraron en uno de ellos. Los riesgos relativos en esos ensayos variaron alrededor de 1, y el promedio ponderado para el riesgo relativo global fue de 0.98. Este hallazgo significa que, en promedio, el riesgo de cáncer mamario entre las mujeres con datos prospectivos de tener uno o más embarazos que terminen en aborto, no difiere significativamente del de las mujeres sin registro de las gestaciones. Entre los estudios no se encontró variación significativa entre los que presentaban datos autoinformados o requeridos sobre los abortos espontáneos, ni entre los resultados de los ensayos que habían registrado la información sobre los abortos espontáneos prospectivamente y aquellos que lo habían hecho en forma retrospectiva.

Los riesgos relativos para los 13 estudios con registros prospectivos estuvieron cercanos o levemente por debajo de la unidad y el promedio ponderado dio un riesgo relativo global de 0.93. Por lo tanto, ni los resultados provenientes de los estudios individuales ni los promedios ponderados sugieren algún efecto adverso sobre el riesgo subsecuente de aparición de cáncer mamario para las mujeres con registros prospectivos de haber tenido 1 o más embarazos que finalizaran en aborto, en comparación con las mujeres sin registro de esos embarazos. Además, entre las mujeres con registros prospectivos de abortos inducidos, no se encontró variación en los resultados entre los registros autoinformados o requeridos.

Sin embargo, se observó una sustancial diferencia entre la estimación global del riesgo relativo, proveniente de estudios que habían registrado información sobre abortos inducidos prospectivamente y los que la habían recogido en forma retrospectiva. La variación en los promedios ponderados de riesgo relativo entre esos dos tipos de diseño de estudios fue altamente significativa ($p < 0.0001$). Debido a que los registros prospectivos de los abortos inducidos, que preceden cualquier diagnóstico de cáncer de mama no están sujetos al tipo de registro diferencial que puede aparecer retrospectivamente debido a causalidad inversa, el mayor peso se le otorga subsecuentemente a los resultados provenientes de estudios que registraron los antecedentes de abortos prospectivamente.

Para los efectos de las gestaciones que finalizaron en abortos espontáneos, el riesgo relativo de cáncer mamario en estudios con registros prospectivos sobre abortos fue 0.89 para las neoplasias diagnosticadas antes de los 45 años y 1.03 para las mujeres mayores de esa edad. Para los abortos inducidos, los riesgos relativos correspondientes fueron 0.92 y 0.93. Entre las mujeres nulíparas, el riesgo fue 1.01, tanto para los abortos espontáneos como para los inducidos, y entre las múltiparas fue 0.96 y 0.93, respectivamente. Tanto para los abortos espontáneos como para los inducidos, el riesgo relativo no difirió significativamente en relación con el número de abortos, la edad de las mujeres en el momento del aborto o el tiempo transcurrido desde ese procedimiento.

Discusión

Una de las ventajas de la búsqueda para revisar los estudios disponibles sobre cáncer mamario y aborto, es que ayuda a evitar el énfasis selectivo indebido sobre estudios particulares, o el interés únicamente en los resultados publicados. Sólo 2/3 de los estudios elegibles que habían obtenido información relevante habían publicado sus hallazgos sobre abortos y neoplasias de la mama. Por lo tanto, las revisiones basadas únicamente en trabajos publicados previamente pueden haber sido susceptibles de presentar sesgo de publicación, así como factores de confusión asociados con informes diferenciales sobre aborto en estudios que obtuvieron la información en

forma retrospectiva.

Este reanálisis colaborativo internacional sobre los datos individuales de 83 000 mujeres con cáncer de mama provenientes de 53 estudios, encontró variación sustancial y muy significativa en los resultados para los abortos inducidos, pero no para los abortos espontáneos, entre los ensayos que habían registrado la información sobre los abortos prospectivamente y los que lo habían hecho retrospectivamente, es decir, antes y después del diagnóstico del cáncer mamario.

Entre las 44 000 mujeres con cáncer de mama incluidas en los 13 estudios con información prospectiva, el riesgo relativo agregado de presentar cáncer de mama asociado con el hecho de tener el registro de uno o más embarazos que terminaran en aborto inducido, en comparación con no haber tenido tal registro, es de 0.93, lo que sugiere en promedio la ausencia de efectos adversos significativos. Además, ninguno de los resultados provenientes de los estudios individuales sugirió tales efectos adversos. Si las gestaciones que finalizaron en aborto inducido no tuvieron efectos comprobables sobre el riesgo subsecuente de cáncer mamario, tampoco se esperaría que algún tipo de clasificación errónea distorsionara los resultados provenientes de estudios con datos recogidos prospectivamente. Si, por otro lado, el riesgo relativo global de 0.93 indicara un real efecto protector de las gestaciones que terminan en aborto inducido, cualquier tipo de clasificación errónea tendería a diluir los hallazgos globales, por lo que el riesgo relativo de cáncer mamario sería esperable que variara de acuerdo con el número y el momento de los abortos, y tales asociaciones no se observaron.

En conclusión, el riesgo relativo global del cáncer mamario en los estudios con información prospectiva –0.98 para aborto espontáneo y 0.93 para aborto inducido– no parece estar sustancialmente desviado o confundido por factores conocidos que afecten el riesgo de presentar neoplasias de la mama. Cuando fue posible, los riesgos relativos se ajustaron de acuerdo con la cantidad de mujeres nulíparas y múltiparas y con la edad en el momento del primer nacimiento; esto permite hacer extensivos los datos a las mujeres que tuvieron embarazos que terminaron en aborto, sin que se vean afectados por los antecedentes reproductivos previos o que se altere el subsecuente patrón de nacimientos.

Los resultados publicados para los abortos inducidos provenientes de los estudios con datos prospectivos no incluidos en el presente análisis no hubieran prácticamente alterado los hallazgos, y el intervalo de confianza del 99.9% para el riesgo relativo agregado de presentar cáncer mamario asociado con aborto inducido no incluye valores superiores a 1. Por lo tanto, agregan, la totalidad de la evidencia epidemiológica mundial indica que las gestaciones que finalizan en aborto espontáneo o inducido no producen efectos adversos sobre el riesgo subsecuente de desarrollar neoplasias de mama.