

Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

1 - Presentación Pelviana. Avances en la Conducta Terapéutica

Ghosh MK

Department of Obstetrics and Gynecology, University of California Irvine, College of Medicine, Irvine, EE.UU.

[Breech Presentation: Evolution of Management]

Journal of Reproductive Medicine 50(2):108-116, Feb 2005

La operación cesárea es la primera elección en la mayoría de los casos de presentación pelviana; en circunstancias inusuales y excepcionales debe realizarse parto vaginal.

La conducta terapéutica ante la presentación pelviana constituye un tema controvertido y uno de los más analizados en el campo de la obstetricia. Desde 1956, se propugnó la cesárea de rutina para estos casos. En esta reseña se analiza la bibliografía sobre presentación pelviana publicada en las últimas cuatro décadas con el objeto de delinear las tendencias terapéuticas actuales.

Perspectiva histórica

Desde una perspectiva histórica, la realización de parto vaginal para la presentación pelviana constituyó una práctica de rutina desde la primera centuria. Celsus, en el siglo I después de Cristo demostró la seguridad del parto vaginal. Desde el siglo XIX se utilizaron diversos instrumentos y maniobras para llevar a cabo el parto vaginal y, en 1924, Edmund Piper diseñó fórceps exclusivos para la "cabeza última". En una era en la que no había disponibilidad de bancos de sangre, antibióticos y técnicas anestésicas seguras, el parto vaginal de rutina se realizaba por seguridad materna.

Si bien 3% a 4% de los fetos de término o cercanos al término se presentan de nalgas, el parto vaginal de la presentación pelviana acarrea un riesgo mucho mayor para los neonatos que el correspondiente a la presentación cefálica, como prematuridad (16% a 33%), anomalías importantes (6% a 18%), trauma (13 veces el riesgo normal), prolapso de cordón (5 a 20 veces el riesgo normal), asfixia intraparto (3 a 8 veces el riesgo normal), lesiones de la médula espinal y deflexión (21%), hiperextensión de la cabeza (5%) y paro por "cabeza última" (8.8%). Con la disponibilidad de transfusiones de sangre, antibióticos de amplio espectro y anestesia regional y los cambios legales, éticos y sociales acerca de la operación cesárea, los médicos recurrieron cada vez más a esta técnica a fin de disminuir la morbilidad perinatal. Luego de la liberalización de las indicaciones para la operación cesárea, la aplicación de esta técnica para los casos de presentación pelviana se incrementó marcadamente.

En la era actual, la práctica obstétrica cambió en diversos aspectos. El advenimiento del monitoreo fetal continuo, la rápida disponibilidad de quirófanos para la operación cesárea de emergencia y el apoyo de las unidades de cuidados intensivos neonatales convirtieron los nacimientos en general y el parto de la presentación pelviana, en particular, en mucho más seguros. Con la reducción de la presentación pelviana de término por la versión cefálica externa (ECV), el obstetra se enfrentó con el dilema de realizar cesárea de rutina para todas las presentaciones pelvianas persistentes de fetos únicos, de término o seleccionar un subgrupo de casos con posibilidad de realización de parto vaginal, con una morbilidad perinatal similar a la de la operación cesárea. La otra alternativa sería la

ECV, con lo cual se reducirían los riesgos asociados con el parto vaginal y la cesárea.

Si bien la ECV se practicó desde tiempos de Aristóteles, cayó en desuso debido a los riesgos asociados con su realización bajo anestesia (*abruptio placentae*, parto prematuro, colapso de cordón, bradicardia fetal y ruptura uterina). Posteriormente se produjo un renovado interés en la práctica de la ECV bajo tocólisis con agentes betamiméticos, lo que llevó a la realización de diversos estudios. En 1968 en un gran grupo de pacientes con presentación pelviana durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, se informó una reducción de la incidencia de presentación pelviana de 3% a 4% a menos del 1% con ECV. En 1975 se comunicó una tasa de éxito del 75% para la ECV bajo tocólisis, con terbutalina como agente tocolítico, en fetos de término. La ECV tiene un riesgo de mortalidad perinatal de aproximadamente 3 muertes por 1 000 versiones realizadas. Estas muertes se asocian con abrupción grave, accidentes con el cordón umbilical e inicio de parto prematuro; la bradicardia fetal transitoria luego de la versión es muy común debido a la hipoxia fetal transitoria secundaria a la alteración del flujo sanguíneo materno a la placenta por el incremento en la presión intrauterina durante el procedimiento.

La ECV puede realizarse –siguiendo un protocolo estricto– luego de seleccionar las presentaciones pelvianas candidatas, sin contraindicaciones: macrosomía fetal, oligohidramnios, retraso de crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas, encajamiento profundo en la pelvis, cesárea previa, miomectomía previa, embarazo múltiple, placenta previa o implantada anteriormente, separación prematura de la placenta, distocia debida a tumor o complicaciones del embarazo, insuficiencia uteroplacentaria, no reactividad fetal, contraindicaciones al uso de drogas betamiméticas, isoimmunización Rh, peso materno mayor de 80 kg.

Parto vaginal

Los criterios para la realización de parto vaginal en casos de presentación pelviana de término son: edad gestacional mayor de 36 semanas, peso estimativo fetal entre 2 500 y 3 800 g, cabeza fetal flexionada, pelvis materna adecuada determinada por pelvimetría radiológica, sin indicaciones maternas o fetales para operación cesárea. Una vez que se decide la realización de parto vaginal, debe efectuarse el monitoreo continuo de la frecuencia cardíaca fetal y la actividad uterina para diagnosticar distrés fetal o patrones de trabajo de parto disfuncionales. No debe realizarse ruptura artificial de membranas y, si ésta se produce espontáneamente, debe efectuarse un examen vaginal para excluir prolapso de cordón. Debe estar disponible un quirófano en caso de necesitar cesárea de urgencia. Debe evitarse la extracción de las nalgas debido al considerable trauma para el niño. La mejor técnica para el parto vaginal es la extracción parcial o asistida. La aplicación de fórceps es el método más seguro para la "cabeza última" debido a que es fisiológico, más controlado, mantiene la flexión, restringe la tracción del cráneo, causa menos trauma a los hombros, protege contra la lesión por descompresión, disminuye la posibilidad de compresión del cérvix alrededor de la cabeza y reduce la tasa de mortalidad.

Cesárea

Desde que se recomendó el uso de rutina de la cesárea para la presentación pelviana a fines de la década del '50 para reducir la morbilidad perinatal, los partos por cesárea se incrementaron de 4% a 10% a 80% a 90%.

Estudios realizados

Durante las décadas del '70 y del '80, los estudios

aleatorizados y selectivos sobre embarazos únicos, de término, en presentación pelviana demostraron que la morbimortalidad perinatal fue similar en los partos vaginales y en la cesárea. En la década del '90, ensayos grandes provenientes de Suecia y los EE.UU. mostraron que la mortalidad neonatal y las lesiones al nacimiento fueron mayores para los nacidos por parto vaginal en comparación con los nacidos por cesárea. Una reseña de 24 estudios de 1966 a 1991 reveló un incremento de aproximadamente 4 veces en la mortalidad perinatal y la morbilidad neonatal en los partos vaginales en comparación con las cesáreas. Un metaanálisis de 9 ensayos clínicos de 1981 a 1993 demostró un aumento en más de 10 veces del riesgo de lesión perinatal o muerte luego del trabajo de parto comparado con la cesárea electiva para niños de término con presentación pelviana. En un metaanálisis de la base de datos Cochrane publicado en 2001, se observó una reducción de las tasas de mortalidad neonatal y perinatal en mujeres con embarazos únicos, de término, en presentación pelviana, a las que se les realizó cesárea planificada con respecto al parto vaginal planificado.

En cuanto a los fetos pretérmino en presentación pelviana, un análisis de 8 estudios mostró que la operación cesárea no fue superior al parto vaginal en los niños con peso de 1 500 g en adelante y 30 a 31 semanas de edad gestacional; algo similar se observó en un ensayo prospectivo, no aleatorizado, con recién nacidos entre 500 y 1 000 g y 24 a 28 semanas de edad gestacional en los cuales el 16% de los partos fueron por cesárea. En cambio, en un análisis de 7 estudios con niños entre 1 000 y 1 500 g en presentación pelviana, de 1977 a 1983, se demostró una disminución en la mortalidad perinatal del 58% al 29% con la operación cesárea en comparación con el parto vaginal.

El estudio multicéntrico sobre presentación pelviana en embarazos de término *Term Breech Trial Collaborative Group* comprendió 121 centros de 26 países e incluyó 2 083 casos de fetos de término en presentación pelviana completa, que se dividieron al azar en dos grupos: parto vaginal o cesárea planificados. Las conclusiones de este estudio fueron las siguientes: 1) los recién nacidos por cesárea electiva tuvieron menor probabilidad de morir o experimentar morbimortalidad en el período neonatal inmediato en comparación con aquellos nacidos por parto vaginal planificado (1.6% versus 5%, respectivamente), sin diferencias entre ambos grupos en cuanto a la morbimortalidad materna; 2) la cesárea planificada es el mejor método de nacimiento para el feto en presentación pelviana y debe desalentarse la política de parto vaginal para los embarazos únicos, de término, en presentación pelviana. Sobre la base de estos resultados, las sociedades de obstetricia canadiense y estadounidense (*The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetrics Practice*) recomendaron que en los embarazos únicos, de término, en presentación pelviana persistente se realice cesárea planificada y se abandone la práctica de realización de parto vaginal.

Perspectivas y conclusiones

Los obstetras deben enfrentar el desafío de la realización del parto vaginal en la presentación pelviana en mujeres con trabajos de parto avanzados, en los cuales el nacimiento es inminente o en los casos donde el segundo gemelar se encuentra en posición podálica. A fin de maximizar los beneficios de la operación cesárea en los casos de presentación pelviana, es necesario enseñar, aprender y comprender cómo realizar el parto vaginal. El parto vaginal es inevitable cuando no hay disponibilidad para la realización de la operación cesárea y en las siguientes situaciones: la elección de la mujer; en las mujeres con cesárea electiva que progresan rápidamente al trabajo de parto; el diagnóstico incorrecto por el cual se descubre la presentación pelviana en la segunda etapa del trabajo de parto y el segundo gemelar en presentación pelviana.

En conclusión, la cesárea es la primera elección en la mayoría de los casos de presentación pelviana; en los pocos que presentan circunstancias inusuales y excepcionales debe

realizarse parto vaginal. El juicio clínico, las capacidades técnicas y la experiencia son indispensables tanto para la realización de la operación cesárea como del parto vaginal. Es necesaria la implementación de métodos alternativos de entrenamiento como videos y prácticas con maniqués para mantener la capacitación para la realización del parto vaginal en los casos de presentación demasiado tarde para la operación cesárea o cuando las madres prefieren el parto vaginal a la cesárea.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05729003.htm

2 - Papel de la Progesterona en la Regulación de Proteína G en las Mujeres con Constipación Crónica

Xiao ZL, Pricolo V, Biancani P y Behar J

Department of Medicine, Rhode Island Hospital and Brown University School of Medicine, Providence, EE.UU.

[*Role of Progesterone Signaling in the Regulation of G-Protein Levels in Female Chronic Constipation*]

Gastroenterology 128(3):667-675, Mar 2005

La progesterona produciría una disminución de las proteínas G contráctiles y un aumento de las proteínas inhibitorias.

La constipación crónica idiopática asociada con tránsito intestinal enlentecido es un síndrome cuya patogénesis aún no se ha dilucidado. Una de las formas de esta patología es mucho más frecuente en mujeres en edad reproductiva que en hombres; generalmente comienza luego de la pubertad, y se caracteriza por un tránsito prolongado originado en un peristaltismo enlentecido. Alrededor del 20% de las mujeres de 18 a 50 años se quejan de constipación. En los países occidentales, se ha demostrado que el 90% de los pacientes con constipación idiopática grave son mujeres de dicha edad. Estas diferencias en el sexo aún no tienen explicación. Es poco lo que se sabe sobre la patogénesis de este síndrome a nivel neuromuscular.

Se ha sugerido que las hormonas sexuales femeninas son un factor causal importante, en vista de la alta frecuencia de constipación durante el embarazo. La progesterona (PG) es el candidato principal debido a que este trastorno tiene alta correlación con niveles plasmáticos de la hormona aumentados durante el embarazo; además, el tránsito intestinal es más prolongado durante la fase lútea que durante la fase folicular del ciclo menstrual. Sin embargo, las pacientes con constipación crónica y tránsito intestinal prolongado tienen niveles plasmáticos normales de PG, lo cual sugiere que el problema podría residir en las células blanco del tracto gastrointestinal.

Las hormonas sexuales femeninas afectan el músculo liso gastrointestinal mediante mecanismos no del todo establecidos. La PG debilita la contracción muscular mediante una acción genómica. Los autores refieren que en estudios de laboratorio en cobayos, encontraron que la PG produce una disminución de los receptores G-alfa₁ y G-alfa₂ del miometrio en gestación, y facilita la relajación muscular mediante una mayor interacción entre los receptores betaadrenérgicos y las proteínas G-alfa₁.

El propósito de este estudio fue determinar si las células musculares del colon de las pacientes con constipación crónica ligada a tránsito intestinal enlentecido presentan anomalías mecánicas o en las señales intracelulares, y si esas anomalías eran similares a las observadas en células humanas tratadas *in vitro* con PG, en cobayos hembra en gestación próximas al término, o tratadas con PG *in vivo*.

Materiales y métodos

Se obtuvieron células de músculo liso de las áreas libres de enfermedad del colon descendente y sigmoideo resecado de pacientes con adenocarcinoma (como control normal) y de 7 mujeres con constipación crónica intratable originada en tránsito intestinal enlentecido que requirió tratamiento quirúrgico. Ninguna de estas pacientes presentaba anomalías en los estudios por imágenes. Se aislaron las células musculares mediante digestión enzimática. En las suspensiones celulares se determinó la contractilidad muscular mediante contracción inducida por agonista. Por medio de transcripción inversa de la reacción en cadena de polimerasa se amplificó el gen correspondiente a la proteína G- α_q . Del mismo modo se amplificó el gen que codifica para el receptor de la PG humana. Posteriormente, se homogeneizaron las células control y de las pacientes en estudio. Se extrajo el ARN total para detectar al ARNm correspondiente al receptor progestágeno. Se homogeneizaron las células musculares del colon mediante sucesivos procesos de centrifugación.

Mediante *Western blot* se determinaron las subunidades G, con posteriores cuantificaciones por luminiscencia. Luego se realizaron procedimientos para determinar la máxima afinidad y capacidad de ligazón de los receptores. Asimismo, se determinó el contenido proteico de cada muestra de tejido. Finalmente, se realizaron las pertinentes determinaciones estadísticas.

Resultados

Los autores refieren haber encontrado una disminución significativa de la contractilidad muscular inducida por agonistas G dependientes (CCK, acetilcolina, guanosina trifosfato) en las pacientes con constipación, en comparación con los controles. Sin embargo, la contractilidad inducida por agonistas que son independientes del receptor G (diacilglicerol, KCl) no presentó diferencias entre ambos tipos de células.

Para investigar los mecanismos responsables de estas anomalías se examinaron los niveles de G- α_q de las células pertenecientes a las pacientes con constipación crónica y a los controles. La proteína G- α_q es la que media la contracción en respuesta a varios agonistas. Se encontró que las membranas celulares del colon de las pacientes con constipación crónica presentaban una banda más pequeña de esta proteína. En contraste, los niveles de proteína G- α_s estaban incrementados significativamente. Para reforzar la explicación de los niveles disminuidos de G- α_q en las mujeres con constipación se determinó la expresión del ARN de la G- α_q . Se encontraron resultados congruentes con los valores de las proteínas G.

Los autores habían demostrado previamente que los cobayos hembra en gestación presentan disminución de G- α_{13} y G- α_{q11} , y un aumento de G- α_s en sus células del colon. Para excluir la posibilidad de una variabilidad entre especies, los autores examinaron los efectos de la PG sobre la expresión de la proteína G en células de colon humano normal tratadas *in vitro*. Los resultados fueron similares. Los hallazgos sugieren que la disfunción en los receptores causada por la menor G- α_{q11} en las pacientes con constipación crónica o en el grupo pretratado con PG puede ser un factor adicional para la contracción muscular deficiente. Entonces, las modificaciones en la expresión y función de la proteína G pueden ser responsables de la contracción disminuida de las células musculares, posiblemente debido a anomalías de los receptores progestágenos.

Discusión


Los resultados mostraron que las pacientes con constipación crónica grave originada por tránsito intestinal enlentecido presentan trastornos en la contractilidad muscular en respuesta a agonistas dependientes de la proteína G como la CCK, acetilcolina y guanosina trifosfato, que activan esta proteína directamente. En contraste, la contractilidad producida por agonistas que no siguen la vía del receptor constituido por la proteína G no difiere de las células controles. Los autores también demostraron que las células musculares de las pacientes con constipación se contraen normalmente cuando son estimuladas

por segundos mensajeros que estimulan la proteinquinasa C, y ante el potasio, que actúa a través de los canales de calcio. Esto sugiere que el trastorno reside en las células musculares, y que el aparato contráctil distal a las proteínas G puede ser normal.

Los trastornos de contractilidad relacionados con los agonistas de la proteína G se asociaron con una significativa disminución de la proteína G- α_{q11} que media la contracción de la CCK-8, y con un aumento de la G- α_s que media la relajación muscular. La expresión disminuida de G- α_q no sólo suprime la capacidad de tales proteínas de activar efectores como las fosfolipasas y los canales de calcio, sino que además tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre los receptores CCK-1 mediante disminución de la afinidad. Estas anomalías fueron reproducidas en células humanas normales tratadas previamente con PG. Ambos tipos de células musculares del colon presentan similar disminución de las proteínas G- α_{q11} , aumento de las G- α_s , y afinidad disminuida de los receptores CCK-1. Los autores habían demostrado resultados similares en células animales pretratadas con PG.

Estas modificaciones se originan en la reconocida acción genómica de la PG cuando actúa sobre sus receptores nucleares. Es posible que la PG inhiba la síntesis de todas las proteínas G que median la contracción. Estas anomalías son diferentes de aquellas causadas por los efectos no genómicos de la hormona. Las pacientes con constipación crónica grave generalmente tienen niveles normales de PG circulante. Sus defectos en la contractilidad y en las señales intracelulares sugieren que inicialmente se produce una respuesta incrementada a niveles normales de PG (identificada por el ARNm). La consecutiva sobreexpresión de los receptores progestágenos podría ser el factor desencadenante.

Los autores enfatizan sobre la necesidad de realizar otros estudios para determinar si los receptores progestágenos también están sobreexpresados en otros tejidos de estas pacientes, como el miometrio. Esto podría ayudar a determinar cuáles son los mecanismos que median la sobreexpresión de los receptores progestágenos en las pacientes con constipación crónica.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat043/05518018.htm

3 - Incidencia de Lesiones Intraepiteliales Escamosas Cervicales Asociadas con los Niveles Séricos de HIV, el Recuento de Células CD4 y los Resultados de la Prueba de Papilomavirus Humano

Harris T, Burk R, Palefsky J y colaboradores

Department of Epidemiology and Population Health, Albert Einstein College of Medicine, Nueva York, EE.UU.

[*Incidencia of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions Associated with HIV Serostatus, CD4 Cell Counts, and Human Papillomavirus Test Results*]

JAMA 293(12):1471-1476, Mar 2005

En este estudio se intenta determinar la incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas en mujeres HIV positivas con citología normal a partir de los resultados de ADN del papilomavirus humano.

Las recomendaciones para la pesquisa de cáncer de cuello uterino en los EE.UU., recientemente actualizadas, aconsejan un intervalo de 3 años entre las evaluaciones en mujeres sanas, de 30 años o mayores, que tienen resultados citológicos normales y una prueba de oncogenes del ADN del papilomavirus humano (HPV) negativa. Para las mujeres que presentan citología normal y HPV oncogénico detectable, el intervalo indicado es de 6 a 12 meses. Si no se realiza la prueba de HPV, se requieren tres extendidos de Papanicolaou (Pap) anuales

normales consecutivos antes de cambiar la frecuencia a 1 vez cada 2 o 3 años. Varios e importantes estudios de observación apoyan estas recomendaciones. Sin embargo, las guías de procedimiento para las mujeres positivas para HIV no han sido actualizadas; éstas establecen que son necesarios 2 extendidos de Pap con un intervalo de 6 meses luego del diagnóstico inicial de HIV y, si los resultados de ambos son normales, la pesquisa puede extenderse a una realización anual. Si bien los modelos económicos han sugerido que la evaluación del HPV en mujeres HIV positivas puede ser costo-efectiva, los resultados de las pruebas de HPV no son tenidos en cuenta.

En el presente estudio se determina la incidencia acumulativa de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales (*squamous intraepithelial lesions* [SIL]) en mujeres HIV positivas y HIV negativas de acuerdo con los resultados iniciales de HPV en una cohorte prospectiva amplia. El objetivo fue determinar a partir de las recomendaciones para las mujeres seronegativas para HIV si el resultado de una única prueba inicial de HPV puede utilizarse para determinar el intervalo entre pesquisas adecuado en una mujer HIV positiva con citología cervical normal.

Métodos

Participaron mujeres HIV positivas ($n = 855$) y HIV negativas ($n = 343$) incluidas en el estudio *Women's Interagency HIV Study* (WIHS) que presentaban citología cervical normal al inicio. La información sobre la raza se obtuvo mediante un cuestionario. Se les solicitó a las participantes que identificaran su raza a partir de una serie de opciones, siendo clasificadas luego como hispanas, de raza negra (no hispanas), blancas (no hispanas) y otras; estos datos fueron incluidos en el análisis debido a que pueden estar relacionados con la condición serológica para HIV y con el riesgo de SIL.

En la visita inicial y luego, cada semestre, las pacientes del WIHS fueron sometidas a examen pélvico y a lavado cervicovaginal para evaluación de HPV, seguido de un extendido de Pap obtenido mediante espátula de Ayres y cepillado citológico. Todos los extendidos de Pap fueron interpretados mediante los criterios del Sistema Bethesda por dos citotecnólogos; los identificados como anormales, así como el 10% de los negativos, fueron evaluados por un citopatólogo. El protocolo WIHS considera la realización de la colposcopia en todas las pacientes con resultado de Pap anormal; pero el acatamiento no fue completo (aproximadamente del 70%) en esta población de alto riesgo y no se efectuó una revisión central de resultados histológicos. Por esta razón en este análisis se utilizó la citología para definir los criterios de valoración. La citología está sujeta principalmente a resultados falsos negativos (es de baja sensibilidad) y los SIL de bajo grado en ocasiones contienen lesiones de alto grado cuando se evalúan las biopsias. En consecuencia, se utilizó el término "cualquier SIL" como criterio de valoración principal y SIL de alto grado o cáncer (*high-grade* [HSIL+]) como criterio de valoración secundario.

El ADN de HPV fue evaluado mediante reacción en cadena de la polimerasa. Sólo los tipos de HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 73 fueron considerados oncogénicos. Se utilizaron tablas de estándar de vida para establecer la incidencia acumulativa de cualquier SIL y HSIL+ de acuerdo con los resultados iniciales de la prueba de ADN de HPV, estratificadas según el estado serológico para HIV y el recuento de células T CD4 +. Se efectuaron análisis multivariados mediante modelos de Cox.

En el análisis de HSIL+ se interrogó a las mujeres sobre si habían recibido tratamiento cervical. En el WIHS, el tratamiento de las lesiones de bajo grado queda sujeto a la decisión del profesional; pero las lesiones de alto grado deben ser tratadas. Por razones analíticas se consideró "tratadas" a las pacientes que respondieron afirmativamente la siguiente pregunta: "Desde su última visita, ¿fue usted tratada por alguna anomalía cervical o de otro origen?". Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados

La media de edad de las pacientes fue de 36 años

(18-66 años) para las que presentaban serología positiva para HIV y de 34 años (17-55 años) para las HIV negativas. En la clasificación por raza, alrededor del 50% de las participantes fueron consideradas de raza negra y el 25% al 30% como hispanas. El seguimiento de las pacientes de ambos grupos se efectuó por una media de 7 años. Sin embargo, los análisis principales fueron interrumpidos a los 5 años, ya que no se consideró relevante un período más prolongado, dado que el intervalo recomendado para la realización del Pap de pesquisa en mujeres seronegativas para HIV es de 3 años.

De las mujeres seropositivas para HIV que tuvieron citología normal y eran HPV negativas, el 9% (intervalo de confianza del 95% [IC]: 1%-18%) con un recuento de CD4 menor de 200/ μ l, el 9% (IC: 4%-13%) con recuentos de CD4 de 200/ μ l a 500/ μ l, y el 4% (IC: 1%-7%) con recuentos de CD4 mayores de 500/ μ l, desarrollaron cualquier SIL dentro de los 2 años. Los IC para estos cálculos se superpusieron con los de las participantes HIV negativas que no tenían HPV (3%; IC: 1%-5%), lo que indica que luego de los 2 años no hubo diferencias absolutas importantes o significativas en la incidencia acumulativa de cualquier SIL entre los grupos (todas las $p > 0.25$).

Sin embargo, a los 3 años, las pacientes que presentaron menos de 200/ μ l y entre 200/ μ l y 500/ μ l células T CD4 al inicio, tuvieron una incidencia acumulada de cualquier SIL del 29% (IC: 15%-44%) y del 14% (IC: 8%-20%), respectivamente. Las pacientes HIV positivas/HPV negativas con recuentos de CD4 mayores de 500/ μ l continuaron teniendo una tasa baja de cualquier SIL durante los 3 años de seguimiento (6%; IC: 2%-10%), una incidencia acumulativa comparable a las de las mujeres HIV negativas (5%; IC: 2%-9%). No hubo casos de HSIL o de cáncer durante los primeros 3 años de seguimiento en ninguno de los subgrupos HPV negativos. En realidad, no hubo casos de cáncer durante el período completo de 7 años de seguimiento.

El riesgo de cualquier SIL fue mayor en las participantes que presentaban un tipo de HPV no oncogénico al inicio en comparación con las pacientes HPV negativas. A los 2 años de seguimiento, las mujeres HIV positivas con una infección por un tipo de HPV no oncogénico y un recuento de CD4 menor de 200/ μ l tuvieron una tasa de incidencia acumulativa del 31% (IC: 19%-42%) y aquellas con 200/ μ l a 500/ μ l tuvieron una tasa del 24% (IC: 17%-32%). La tasa fue mucho menor en las mujeres HIV positivas con más de 500/ μ l de células T CD4 (6%; IC: 1%-11%) y en las HIV negativas (8%; IC: 1%-15%). Se observaron escasos HSIL casuales, pero no se detectó ningún cáncer durante el seguimiento en el subgrupo positivo para HPV no oncogénico.

Las pacientes HIV positivas con recuentos de CD4 menores de 200/ μ l y entre 200 y 500/ μ l y que no tenían HPV oncogénico tuvieron una incidencia acumulativa de cualquier SIL a los 2 años del 21% (IC: 13%-29%) y del 15% (IC: 11%-20%), respectivamente. Las mujeres HIV positivas con recuentos de CD4 mayores de 500/ μ l presentaron a los 2 años una tasa similar (5%; IC: 2%-7%) a la de las mujeres HIV seronegativas (4%; IC: 2%-7%), y aun a los 3 años la incidencia acumulativa de cualquier SIL fue similar en aquellas mujeres HIV positivas con recuentos de CD4 mayores de 500/ μ l (9%; IC: 5%-13%) y en las HIV negativas (6%; IC: 3%-9%). Las mujeres seropositivas para HIV que presentaron un tipo de HPV oncogénico al inicio tuvieron la incidencia acumulativa más alta de cualquier SIL, y aun aquellas con recuentos de CD4 mayores de 500/ μ l mostraron una tasa marcadamente más alta que las pacientes HIV negativas.


Durante los 3 años de seguimiento la incidencia de cualquier SIL fue similar tanto en HIV negativas como en positivas con recuentos de CD4 mayores de 500/ μ l y que tuvieron resultados negativos para HPV oncogénico. No obstante, las mujeres HIV positivas con recuentos de CD4 de 500/ μ l o menos presentaron mayor incidencia de cualquier SIL respecto de las participantes HIV negativas luego de 2 años, incluso respecto de aquellas con pruebas negativas para todos los HPV. Por último, se midió la solidez de la asociación de SIL casual con la infección no

oncogénica y oncogénica por HPV al inicio, con la determinación del estado sérico para HIV, el recuento de células CD4, la edad, y la raza y mediante los datos de 5 años de este estudio. Para HSIL+ el riesgo relativo correspondiente fue de 1.7 (IC: 0.3-8.9) para el HPV no oncogénico, y de 10.2 (IC: 2.3-44.5) para el oncogénico.

Comentarios

En este estudio de observación de cohorte, las mujeres seronegativas y seropositivas para HIV que tenían resultados citológicos normales con recuentos de CD4 mayores de 500/ μ l y pruebas para HPV negativas al inicio presentaron baja incidencia acumulativa similar de cualquier SIL por 3 años o más. Si estos hallazgos se confirman, el riesgo comparable de lesiones cervicales sugeriría que las mismas prácticas para la pesquisa del cáncer podrían ser aplicadas en ambos grupos. Las recomendaciones actuales para la pesquisa de cáncer cervical en las mujeres HIV negativas de 30 años o mayores aconsejan un intervalo de 3 años en las que tengan citología normal y resultados negativos para HPV oncogénico. Sin embargo, sólo un estudio clínico adecuado puede determinar si la estrategia utilizada en mujeres HIV negativas puede ser empleada de manera segura en pacientes seropositivas con recuentos de CD4 mayores de 500/ μ l.

En las mujeres con resultados negativos para todos los HPV la diferencia absoluta en la incidencia de cualquier SIL en las HIV positivas con recuentos de CD4 de 500/ μ l o menos (9% de incidencia acumulativa) en comparación con la de las HIV negativas (3% de incidencia acumulativa) fue sólo del 6%. No hubo casos de HSIL+ en ninguna de las mujeres HPV negativas por 3 o más años. De acuerdo con los resultados del estudio, los autores consideran que el empleo de la prueba de HPV en las mujeres HIV positivas justifica la evaluación en una investigación clínica formal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05613008.htm

4 - El "Retrato" del Cáncer de Mama Hereditario

Lacroix M y Leclercq G

Laboratoire Jean-Claude Heuson de Cancérologie Mammaire, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Bruselas, Bélgica

[The "Portrait" of Hereditary Breast Cancer]

Breast Cancer Research and Treatment 89 (3):297-304, Feb 2005

Revisión de la información sobre el cáncer de mama hereditario asociado a BRCA1, BRCA2 y BRCAx, e hipótesis acerca del origen de los tumores BRCA1.

El antecedente familiar de cáncer de mama es uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición de la enfermedad. Los genes *BRCA1* y *BRCA2* son los responsables de la transmisión autosómica dominante de la susceptibilidad en la mayoría de las familias con cáncer de mama-ovario (*BRCA1/BRCA2*) o cáncer de mama en el hombre (*BRCA2*) hereditarios.

Se ha sugerido que los tumores producidos por mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* podrían ser identificados a través de su expresión de un "retrato" específico. De acuerdo con esto, se realizaron análisis de fenotipo y genotipo del cáncer de mama hereditario (CMH). La clase "similar al epitelio basal" parece estar sobrerrepresentada en los tumores *BRCA1*, lo que genera interrogantes acerca de la génesis de estos tumores.

BRCA1 y BRCA2

La aparición de tumores *BRCA1* y *BRCA2* ha sido atribuida

principalmente a la pérdida de la función reparadora de las rupturas del ADN de doble cadena (RDC) desempeñada por estas proteínas. El *BRCA2* está involucrado principalmente en la reparación por la vía de recombinación homóloga (RH) mediante "conversión génica" (CG), a través de su interacción con la proteína de reparación *RAD51*. Las mutaciones del *BRCA1* parecen deteriorar ambas clases de RH, pero posiblemente éste también esté involucrado en la reparación por unión de extremos de ADN no homólogos (NHEJ), por un mecanismo que implica su colocalización con el complejo *RAD50-MRE11-NSB1*.

El *BRCA1* también podría tener un papel en el proceso de reparación por escisión de nucleótidos (NER). De esta manera, la participación en la reparación del ADN parece ser mayor para el *BRCA1* que para el *BRCA2*.

Se vio que el *BRCA1* y el *BRCA2* forman parte, además, de una compleja y versátil red de proteínas involucradas en múltiples funciones, las cuales han sido asociadas a la regulación de la transcripción y a la remodelación de la cromatina, a la regulación del ciclo celular y de los centrosomas, a la inducción de apoptosis y a la degradación de proteínas. En las células de cáncer de mama (CCM), su nivel de expresión está emparejado a la proliferación celular, en mayor medida en la fase G_1 -S y en las células proliferativas. Los niveles de ARNm de *BRCA1* y *BRCA2* aumentan en forma coordinada por los estrógenos en las CCM.

Ya sea por inducción mediante factores mitogénicos (estrógenos, prolactina [PRL]) o por agentes de diferenciación (PRL), el *BRCA1* parece ser capaz de contrarrestar la proliferación y la diferenciación, al reprimir la actividad de transcripción del receptor de estrógeno (RE), del *c-Myc* y de *Stat5a* (activado por PRL en las CCM). El *BRCA1* disminuye la transcripción de al menos dos genes regulados por el RE, *TFF1* (que codifica para pS2) y *CTSD* (que codifica cathepsina D). Esta actividad del *BRCA1* ha sido relacionada con su disminución de los niveles del coactivador de la transcripción p300, en las células de cáncer de mama. El p300 es también un coactivador de *Stat5*. Estos resultados sugieren que el tipo salvaje de *BRCA1* suprime las vías de transcripción dependientes de estrógenos relacionadas con la proliferación del epitelio celular mamario, y que la pérdida de esta propiedad por las mutaciones contribuye a la génesis del tumor. El efecto potencial de la pérdida del *BRCA1* sobre la diferenciación celular es desconocido.

En cuanto al cáncer de mama hereditario no *BRCA1/BRCA2*, hasta el momento no se ha identificado un gen "BRCA3". Parte de estos tumores *BRCAX* pueden estar asociados a síndromes raros, de los que el cáncer de mama constituye sólo uno de los componentes. Tales síndromes son el producto de mutaciones en *TP53* (Li-Fraumeni), *ATM* (ataxia telangiectasia), *STK11 / LKB1* (síndrome de Peutz-Jeghers) y *PTEN* (síndrome de Cowden).

El fenotipo del CMH asociado a BRCA1, BRCA2 y BRCAx

De acuerdo con varios estudios, el espectro del fenotipo de los tumores *BRCA1* parece ser claramente diferente del de los tumores esporádicos o no seleccionados. Los tumores *BRCA1* son menos frecuentemente positivos para: RE, receptor de progesterona (RP), receptor de andrógenos (RA), *BCL2*, *P27^{KIP1}*, *ERBB2* y ganglios linfáticos. Por el contrario, lo más frecuente es que sean positivos para caderina P, citoqueratinas (CK) 5/6 y P53. La mayoría de ellos son de alto grado y tienen mayor nivel de marcadores de proliferación y de necrosis que los controles. Además, presentan un nivel más alto de proliferaciones microvasculares glomeruloides (PMG) que se asemejan al glomérulo renal. Por último, los carcinomas medulares están sobrerrepresentados entre los tumores *BRCA1* y éstos últimos es menos probable que tengan un componente *in situ*.

En contraste, los tumores *BRCA2* y *BRCAX* son más heterogéneos y expresan un espectro fenotípico variado, similar al de los tumores esporádicos o no seleccionados. Sin embargo, los tumores *BRCA2* son más frecuentemente de alto grado, pero esto se atribuye principalmente a una disminución en la formación de túbulos, ya que no se observan diferencias en el recuento mitótico ni en el polimorfismo nuclear.

Los tumores BRCAx son menos frecuentemente positivos para P53 y ERBB2 en comparación con los esporádicos; más aun, tienen un nivel más bajo de marcadores de proliferación y son de más bajo grado, con menor pleomorfismo nuclear.

La mayoría de los tumores positivos para RE, de bajo grado, pueden ser agrupados en una subclase, "similar al (epitelio) luminal", que se caracteriza por un alto nivel de expresión de CK luminales, RE, RP, BCL2, P27^{KIP1} y un bajo nivel de expresión de P53 y ERBB2. Esta subclase agrupa aproximadamente 65% a 75% de los cánceres de mama. Otra clase, la "similar al (epitelio) basal", incluye lesiones (aproximadamente 15% a 20% de todos los cánceres de mama) que son negativas para RE y RP, presentan bajo nivel de CK luminales, BCL2, P27, ERBB2 y un alto nivel de expresión de P53 y de CK 5, 6 y 17. La mayoría son de alto grado. Con frecuencia se encuentra un grupo de tumores "ERBB2", compuesto exclusivamente por tumores que sobreexpresan el ERBB2; se caracterizan por un nivel de expresión bajo o inexistente de RE, RP y P53. Estas tres clases ("similar al epitelio luminal", "similar al epitelio basal", "ERBB2") han sido identificadas tanto en el ARNm como a nivel de las proteínas. Sobre la base de sus características, la mayoría de los tumores BRCA1 se clasifican dentro del subtipo "similar al epitelio basal".

Análisis genético de BRCA1, BRCA2 y BRCAx

En un estudio de micromatrices de tumores primarios se realizó un análisis estadístico para identificar un grupo de genes que pudiera distinguir el genotipo BRCA1 del BRCA2. Este análisis estableció que los perfiles de expresión genética de estos tumores diferían marcadamente. El análisis de varianza entre los niveles de expresión genética y el genotipo de las muestras identificó 51 genes que diferenciaban los tres tipos de tumores (BRCA1, BRCA2 y BRCAx). Esto sugiere que una mutación hereditaria influye sobre el perfil de expresión genética del cáncer o que las mutaciones específicas son viables sólo en un ambiente genético específico.

Entre los genes más altamente expresados en el CMH BRCA1, en comparación con BRCA2 se identificaron algunos que son inducidos por P53 en respuesta al daño del ADN: *MSH2*, *MSH6*, *GADD34*. Dado que la P53 está mutada en la mayoría de los tumores BRCA1, es posible la activación de vías de respuesta al daño del ADN, independientes de P53 en estos CMH. Esto coincide con la observación de un papel más extenso del BRCA1 en la reparación del ADN, en comparación con BRCA2. Como el CMH BRCAx comprende un grupo histopatológico heterogéneo, se ha sugerido que puede originarse a partir de múltiples acontecimientos genéticos diferentes.

BRCA1 y P53

Una de las proteínas que interactúan con el BRCA1 es la P53. Este factor de transcripción regula las respuestas celulares al estrés y al daño del ADN mediante la activación de la expresión de los genes involucrados en la detención del ciclo celular o en la apoptosis. Los mecanismos moleculares por los cuales la P53 detecta la necesidad de iniciar un proceso o el otro son desconocidos.

La pérdida de la función de BRCA1 en la célula parece activar una respuesta dependiente de P53. En algunos casos, la supervivencia de la célula luego de la mutación del BRCA1 podría requerir una alteración de P53, dado que la información sugiere que su pérdida es importante para el desarrollo de los tumores BRCA1.

Numerosos estudios demostraron que la sobreexpresión de una P53 anormal debido a una mutación es mucho más frecuente en los tumores BRCA1 que en los cánceres de mama no hereditarios y en los CMH diferentes del BRCA1: por ejemplo, se halló 54%, 0% y 5% de alteraciones de la P53 en tumores BRCA1, BRCA2 y BRCAx, respectivamente.

Se ha propuesto que el BRCA1 podría servir de base molecular, mediante el ensamblado de proteínas involucradas en el ajuste de la respuesta de P53, tales como ATM, CHK2 y

p300. De acuerdo con la acetilación de su región terminal C, la unión de la P53 a las secuencias de ADN podría inducir la detención del ciclo celular o la apoptosis. Un BRCA1 truncado podría presentar una P53 normal incapaz de detener el ciclo celular, pero que podría iniciar la apoptosis. La mutación de P53 podría en su momento evitar la apoptosis, bloqueando así su acción. La P53 no está involucrada en el desarrollo de tumores BRCA2 o BRCAx.

BRCA1 y RE negativos/"retrato similar al epitelio basal"

Las causas del fenotipo preferencial "similar al epitelio basal" y la ausencia de RE en los CMH BRCA1 aún son desconocidas. Una hipótesis sugiere que la pérdida de la actividad de BRCA1 podría conducir a una disminución de los RE durante el desarrollo de los cánceres BRCA1. Esto implicaría grandes cambios en los patrones de expresión genética, dado que los datos indican que la mayoría de los tumores RE positivos son "similares al epitelio luminal", mientras que la mayoría de los CMH BRCA1 son de tipo "similar al epitelio basal". La conversión fenotípica al tipo "similar al epitelio basal" podría tener lugar muy tempranamente en el desarrollo de los CMH BRCA1.

También se ha sugerido que la actividad de BRCA1 podría ser necesaria para promover una transición de las células mamarias de un tipo "similar al basal" hacia un fenotipo "similar al luminal" (glandular), que es el esperable en la mayoría de las células totalmente diferenciadas. La pérdida del BRCA1 podría evitar esta transición. Otra hipótesis sostiene que, a diferencia de las células de cáncer de mama "de tipo basal", las "de tipo luminal", positivas para RE podrían ser incapaces de sobrevivir a la pérdida de la actividad de BRCA1.

Como ya se describió, el nivel de BRCA1 está aumentado en las células del tumor y la proteína reprime la actividad de transcripción del RE. Ante la pérdida de la actividad de BRCA1, las células RE positivas podrían ingresar en un proceso de proliferación descontrolada que favorecería la multiplicación de alteraciones genéticas no corregidas. Una deficiencia en la actividad de BRCA1 en las células RE positivas podría evitar la correcta reparación del daño del ADN, lo que conduciría a la muerte celular. A diferencia de los BRCA1, las células "similares al epitelio luminal", positivas para RE, podrían manejar de manera efectiva la pérdida de la actividad de BRCA2.

Relaciones paradójicas entre el BRCA1 y los estrógenos

Dado que el fenotipo de la mayoría de los CMH BRCA1 es "similar al epitelio basal" y a que son negativos para RE, se ha sugerido que el desarrollo de estos tumores no es sensible al estímulo hormonal. Por otro lado, existen datos que sugieren una asociación específica positiva entre los tumores BRCA1 y un alto nivel de estrógenos. En primer lugar, en un análisis de 22 estudios, se demostró una disminución significativa del riesgo relativo de cáncer de mama con la edad (luego de los 49 años) en portadoras de mutaciones del *BRCA1*; pero no se observó en las portadoras de mutaciones de *BRCA2*. Esto sugiere que los altos niveles de estrógeno podrían favorecer el desarrollo de CMH BRCA1. En segundo lugar, la mayoría de los tumores mamarios en el hombre son positivos para RE y se desarrollan con niveles bajos de estrógenos circulantes, tal como ocurre en las mujeres posmenopáusicas. En tercer lugar, las portadoras de mutaciones del *BRCA1* también están predispuestas a padecer cáncer de ovario, otro órgano regulado por los estrógenos. En cuarto término, las portadoras de mutaciones del *BRCA1* son particularmente susceptibles a padecer cáncer de mama como resultado de un embarazo. Por último, la ooforectomía profiláctica en las portadoras de estas mutaciones produjo una disminución muy significativa del 47% en el riesgo de cáncer mamario.

En general, los tratamientos a base de hormonas, como el tamoxifeno, no son efectivos para evitar o tratar los cánceres de mama negativos para RE y se han planteado interrogantes acerca de la eficacia de la quimioprevención de los CMH BRCA1. Sin embargo, en un estudio amplio retrospectivo de

pacientes con cáncer mamario contralateral o sin él, el tamoxifeno evitó en forma muy significativa el desarrollo de un segundo carcinoma primario en portadoras de mutaciones del BRCA1. En otro estudio, el tamoxifeno pareció ser efectivo para disminución tanto de la recurrencia local como de la contralateral, en mujeres con mutaciones del BRCA1.

Ha sido establecido el papel esencial de la isoforma alfa del RE. Su expresión está firmemente asociada al fenotipo "similar al epitelio luminal". Además, este receptor es el más abundante y funcionalmente el más importante en los tumores mamarios.

Algunos autores han propuesto que la presencia del RE-beta podría explicar, al menos en parte, la respuesta de los CMH BRCA1 a los estrógenos y a los antiestrógenos. Sin embargo, en este caso el RE-beta podría tener un papel independiente de la isoforma alfa. Se ha sugerido recientemente que el RE-beta estaría localizado en las mitocondrias, y así podría cumplir una función en la regulación del metabolismo oxidativo al disminuir la producción de radicales libres.

Otra posible explicación de la respuesta de los CMH BRCA1 a los estrógenos y antiestrógenos, podría ser que las primeras células tumorales "similares al epitelio basal" (y por ello negativas para RE) que aparecen en la glándula mamaria, podrían ser protegidas de la apoptosis mediante factores secretados por las células "similares al epitelio luminal" vecinas, que son normales y positivas para RE en respuesta a los estrógenos. Los antiestrógenos podrían evitar este efecto.

Luego, estas células tumorales continuarían proliferando en la lesión cuando disminuyen las células "de tipo luminal", debido a que ya no dependerían de factores exógenos, posiblemente debido a la mutación de la P53.

Conclusiones

Las subclases definidas por los "retratos" de los cánceres de mama están caracterizadas por genes y perfiles de expresión de marcadores específicos. Tal como se observó en los carcinomas esporádicos, la mayoría de los CMH BRCA2 y BRCAx expresan las características del fenotipo "similar al epitelio luminal". Según los autores, futuros estudios genéticos deberán precisar la distribución de estos tumores entre los subtipos, así como descifrar la heterogeneidad de los CMH BRCAx.

Los tumores BRCA1 son principalmente, si no exclusivamente, "similares al tipo basal" tanto a nivel genotipo como fenotipo. Los autores sostienen que los mecanismos subyacentes de esta distribución posiblemente estén relacionados con el compromiso del BRCA1 en los procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis. Este compromiso está representado por el control que ejerce el BRCA1 sobre la actividad del RE, Stat5a y P53 en las células "similares al epitelio luminal". Un factor que deberá ser investigado más exhaustivamente es p300. Esta histona acetiltransferasa puede interactuar con BRCA1, P53, RE, Stat5 y se considera que desempeña un papel central en la coordinación y la integración de múltiples acontecimientos dependientes de señales, con el sistema de transcripción. La pérdida del control de p300 por el BRCA1 podría iniciar mecanismos que llevarían a la apoptosis a las células "similares al epitelio luminal", pero no a las células "similares al epitelio basal".

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05729018.htm

5 - Evaluación Económica del Misoprostol en el Tratamiento del Fracaso Precoz de la Gestación

Graziosi G, Van der Steeg J, Reuwer P y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynaecology, St Antonius Hospital, Nieuwegein, Países Bajos

[Economic Evaluation of Misoprostol in the Treatment of Early Pregnancy Failure Compared to Curettage after an Expectant Management]

Human Reproduction 20(4):1067-1071, Abr 2005

Evaluación de los costos del tratamiento del fracaso precoz de la gestación con misoprostol comparado con el legrado uterino.

Durante más de 50 años, el tratamiento convencional del fracaso precoz de la gestación ha sido el legrado uterino evacuador. El tratamiento con misoprostol constituye una alternativa terapéutica, que parece ser efectiva en 50-80% de las pacientes y que ha adquirido popularidad en los últimos años.

El objetivo de este estudio fue comparar los costos de ambas estrategias. Dado que la efectividad de ambas modalidades terapéuticas es la misma, la evaluación económica consistió en un análisis de minimización de los costos.

Materiales y métodos

Este estudio clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado incluyó 154 mujeres de 18-45 años con diagnóstico de fracaso precoz del embarazo entre las 6 y 14 semanas de gestación, que habían sido controladas en forma expectante por > 1 semana.


El diagnóstico, realizado por ecografía transvaginal, fue definido como un saco gestacional intrauterino (diámetro > 0 < 15 mm, sin aumento de tamaño luego de un intervalo de 7 días) con polo embrionario o sin él y ausencia de actividad cardíaca. Las mujeres con aborto incompleto no fueron incluidas en el estudio.

La aleatorización fue realizada sobre la base de parto vaginal previo, tiempo de amenorrea (< 0 > 10 semanas), y el centro participante.

El legrado consistió en la evacuación del útero mediante aspiración bajo anestesia general en un establecimiento ambulatorio, realizado dentro de la semana posterior a la aleatorización. Se administraron cuatro tabletas de 200 µg de misoprostol, como única dosis por vía vaginal en el fondo de saco posterior. El procedimiento podía ser repetido a las 24 h en caso de ser necesario. Se consideró fracaso del tratamiento con misoprostol en caso de hemorragia persistente debido a la retención del producto de la concepción (por ej. una masa focal hiperecónica intrauterina con un diámetro anteroposterior > 15 mm en la ecografía), presencia de saco gestacional, o necesidad de intervención inmediata debido a sangrado anormal o infección. Se consideró fracaso del legrado a la presencia de hemorragia anormal y de signos ecográficos de retención del producto gestacional.

Las complicaciones consideradas fueron: infección, necesidad de transfusión y complicaciones relacionadas con el proceso quirúrgico tales como perforación y desgarro cervical. El legrado de emergencia fue definido como aquel que fue necesario realizar debido a hemorragia grave, dolor o infección y que, por lo tanto, no estaba programado. Las visitas de seguimiento fueron efectuadas cada 6 semanas.

La tasa de evacuación completa fue el criterio de valoración primario del estudio. Los criterios de valoración secundarios fueron las complicaciones y los costos. La evaluación económica se efectuó sobre una base de intención de tratar e incluyó a las 154 mujeres. Las pacientes debieron completar un cuestionario a los 2 días, a las 2 semanas y a las 6 semanas del tratamiento, que incluyó el empleo de analgésicos u otra

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

medicación (por ej. antieméticos), los días de ausentismo laboral y la consulta a otros profesionales de la salud.

El análisis económico fue realizado desde una perspectiva social. Los costos medios de cada tratamiento se calcularon multiplicando los recursos utilizados por sus precios unitarios. Se realizó una diferenciación entre los costos de las intervenciones médicas (costos directos) y los que resultaron de las pérdidas de productividad (costos indirectos). La utilización de los recursos fue valorada mediante los datos individuales registrados. Se consideraron los siguientes: visitas a la clínica ambulatoria, número de estudios ecográficos, empleo de misoprostol, necesidad de legrado (durante las horas de trabajo o fuera de ellas), días de atención ambulatoria, días de internación hospitalaria, visitas al médico generalista o a las parteras debido al fracaso precoz de la gestación, y el tratamiento de las complicaciones (transfusión de sangre, tratamiento conservador en los casos de perforación, antibióticos e histeroscopia adicional). Cada paciente fue interrogada acerca de la pérdida de productividad.

Los precios unitarios de los recursos reflejaron los costos unitarios del personal, los materiales, el equipo, la estadía y los gastos generales, los dos últimos a nivel hospitalario y de la unidad.

En el análisis de minimización de costos, los costos del tratamiento con misoprostol (incluida la necesidad de realizar un legrado concomitante) fueron comparados con los del tratamiento inicial con legrado uterino.

Resultados

En el grupo de misoprostol fue necesario realizar un legrado adicional en 37 de 79 mujeres (47%). Hubo que repetir el legrado en 1 de las 79 mujeres de este grupo (1.3%), en comparación con 3 de las 75 pacientes (4%) pertenecientes al grupo de legrado. Doce mujeres que recibieron misoprostol (15%) y dos pacientes seleccionadas para legrado (2.75%), recibieron este tratamiento quirúrgico de emergencia. Tres de los 12 legrados realizados en el grupo misoprostol fueron efectuados fuera del horario laboral, en comparación con 1 de los del grupo de legrado.

Fue necesario un legrado subsiguiente al fracaso del misoprostol debido a la persistencia del saco gestacional o a la de hemorragia grave que requirió intervención de emergencia en el 78% (29/37) y a un endometrio engrosado (> 15 mm) a la ecografía y hemorragia en el 22% (8/37) de los casos. El espesor endometrial medio en el último grupo fue significativamente menor en las pacientes en quienes se consideró una evacuación completa luego del misoprostol *versus* aquellas que requirieron un legrado (media: 7 mm [3-14] y 25 mm [15-50], respectivamente, $p < 0.01$).

Todas las complicaciones ocurrieron en las pacientes sometidas a legrado. Una mujer sufrió una perforación uterina, seguida de conducta expectante por un día, sin presentar otras complicaciones. Una paciente requirió una transfusión luego de una hemorragia de 800 ml que fue tratada con agentes uterotónicos y que luego fue controlada por un día. Otra presentó amenorrea luego del legrado, debido a sinequias intrauterinas (síndrome de Asherman), por lo que requirió una resección histeroscópica adicional.

Las consultas de seguimiento fueron necesarias en 28 mujeres de las asignadas al grupo de misoprostol y 11 de las del grupo de legrado. Ninguna paciente necesitó visitar al médico generalista o a la partera.

El número de mujeres asignadas a terapia con misoprostol y legrado que devolvieron los cuestionarios acerca de medicación adicional y que perdieron días laborales fue de 69 (87%) *vs.* 55 (74%) después de la aleatorización. No hubo diferencias significativas entre quienes respondieron y las que no lo hicieron, respecto de las características iniciales o de los tratamientos que recibieron, entre ambos grupos.

Los costos directos medios, en euros, por paciente asignada al grupo de misoprostol fueron 433 *vs.* 683 para aquellas asignadas al grupo de legrado. La diferencia media entre ambos grupos fue de 250 euros (IC 95% 184 a 316, $p < 0.001$). Los

costos indirectos medios fueron 486 y 428 euros, respectivamente ($p > 0.05$), con una diferencia media entre ambos grupos de 60 euros (IC 95% 61 a 179, $p = 0.51$). El costo total medio de comenzar el tratamiento con misoprostol fue de 915 euros *vs.* 1 107 para el legrado, con una diferencia media entre los grupos de 192 euros (IC 95% 33 a 351, $p = 0.04$).

En las mujeres tratadas con misoprostol, el hecho de que éste produjera una evacuación completa o incompleta tuvo un marcado impacto sobre los costos directos. En las 42 pacientes en las que el misoprostol produjo una evacuación completa los costos directos medios fueron de 137 euros, mientras que en las 37 que necesitaron un legrado posterior, los costos directos medios fueron de 788 euros. Los costos indirectos medios en los dos grupos fueron 416 y 565, respectivamente, dando como resultado costos totales medios de 549 y 1 360 euros.

Si sólo se consideran los costos médicos directos, los de una estrategia con misoprostol son iguales a los del tratamiento mediante legrado cuando la tasa de evacuación completa con el empleo de la droga es del 15%. Si sólo se consideran las pérdidas de productividad debidas al ausentismo laboral, con una tasa de evacuación completa con misoprostol del 31%, esta estrategia resulta menos costosa que el legrado.

Discusión

El empleo de misoprostol luego del fracaso de la conducta expectante disminuye la necesidad de realizar un legrado en las mujeres con detención precoz de la gestación. La diferencia en la tasa de éxito inicial luego del uso de la droga del 53% en comparación con el 96% luego del legrado, constituye una variable crítica en este estudio y refleja la extensión del diagnóstico de aborto incompleto.

Según los autores, la tasa de evacuación completa del 53% en las pacientes tratadas con misoprostol es menor que la encontrada en otras investigaciones (60-88%). La conducta expectante previa y los criterios para determinar el fracaso del tratamiento con misoprostol en este estudio podrían explicar esta baja tasa de evacuación.

Los criterios utilizados para determinar la evacuación incompleta con el misoprostol fueron ecográficos (presencia de saco gestacional, o diámetro anteroposterior de 15 mm) y clínicos (hemorragia persistente). Los autores señalan que varios estudios han demostrado que la utilización de un valor umbral del diámetro anteroposterior para detectar productos gestacionales retenidos, posee un valor limitado. El límite arbitrario de 15 mm y la hemorragia persistente sólo estuvieron presentes en una pequeña proporción de mujeres en las que se consideró un fracaso del tratamiento con misoprostol. Las otras categorías (presencia de saco gestacional, hemorragia grave), sin duda, requirieron un tratamiento adicional (legrado) para su evacuación.

En este estudio, la conducta diagnóstica luego del tratamiento con misoprostol fue exhaustiva. Según los autores, es posible que el diagnóstico de aborto incompleto luego del tratamiento con misoprostol disminuya en la práctica con el tiempo, con el consiguiente descenso de los costos. Sin embargo, en este estudio los efectos sobre los costos totales muestran que comenzar el tratamiento con misoprostol es costo-efectivo.

Este análisis económico tiene limitada aplicación debido a que fue realizado en mujeres con fracaso precoz de la gestación luego de una conducta expectante fallida. Los autores sostienen que es de esperar que la tasa de evacuación completa sea mayor en las pacientes en las que no se mantiene conducta expectante y, en consecuencia, que los costos sean menores.

En vista de la efectividad del misoprostol y de los menores costos derivados de su utilización, los autores afirman que este tratamiento podría ser de primera elección para las pacientes con fracaso precoz de la gestación, luego de una conducta expectante fallida.

6 - Función de los Receptores de Hormonas Sexuales en la Ovulación

Wang PW

Department of Obstetrics and Gynecology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

[Role of Sex Hormone Receptors in Ovulation]

Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology

44(1):16-25, Mar 2005

Avances logrados en la investigación de la ovulación y su relación con los receptores de hormonas sexuales.

El desarrollo folicular del ovario depende de la interacción entre las gonadotropinas hipofisarias, las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH), y de factores intraováricos como los esteroides, las citoquinas, y otros factores de crecimiento. Los andrógenos producidos por las células tecales estimuladas por la LH son importantes para el sistema paracrino ovárico, dado que aumentan directamente la capacidad de respuesta de las células de la granulosa a la FSH y sirven de sustrato para la síntesis de estrógenos en los folículos preovulatorios.

Las acciones específicas de la célula y temporales de LH y FSH regulan el tipo y la actividad de las enzimas esteroideogénicas expresadas dentro de las células de la granulosa y de la teca. El modelo postula que la LH, a través de su receptor en la superficie de las células tecales, estimula la síntesis de andrógenos (androstenediona) en el folículo en crecimiento. Esto requiere la conversión inicial de la enzima que cliva la cadena lateral del colesterol (P450_{sc}) y se sospecha que sería un paso limitante en la esteroideogénesis de las células de la teca. También dentro de las células tecales, la pregnenolona es convertida a progesterona y luego a androstenediona mediante la actividad de las enzimas 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa y 17alfa-hidroxilasa (P450_{17alfa}). La regulación mediante LH ocurre tanto a nivel transcripcional como traslacional para los genes de la P450_{sc} y de la P450_{17alfa}. Las células de la granulosa carecen de la expresión de las enzimas P450_{17alfa} requeridas para producir andrógenos, por lo que dependen del pasaje de los andrógenos derivados de la teca a través de la membrana basal. En esta cooperación celular se sustenta el modelo de "dos células".

La FSH actúa sobre las células de la granulosa para estimular la conversión enzimática de androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, mediante la P450 aromataza (P450_{arom}) y la 17beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, respectivamente. Entonces el estradiol es liberado al líquido folicular, desde donde la mayor parte atraviesa de nuevo la membrana basal e ingresa a la circulación.

Con la ovulación, las cantidades relativas y las actividades de las enzimas esteroideogénicas se vuelven a modificar y cambian hacia la síntesis de progesterona.

Los efectos de las hormonas sexuales suelen estar mediados por los receptores de hormonas sexuales. Estos son miembros de la familia de receptores esteroides y funcionan como reguladores de la transcripción.

La unión de las hormonas esteroides al dominio de unión al ligando del receptor, induce una modificación de su conformación, seguida de la separación del receptor de las proteínas citoplasmáticas como la proteína de shock térmico 90 (Hsp90) y de la exposición de secuencias nucleares. Esto permite la translocación nuclear y la homodimerización o heterodimerización de los receptores unidos al ligando, y su unión a las secuencias palindrómicas del ADN (elementos de respuesta a las hormonas sexuales) en las regiones promotoras de los genes blanco, por lo que regulan su expresión al interactuar con el mecanismo de transcripción. Sin embargo, la observación de efectos producidos por las hormonas sexuales que son demasiado rápidos para ser mediados por la

activación del ARN y de la síntesis de proteínas, ha llevado a la búsqueda de mecanismos de señalización alternativos. Un aporte fue el descubrimiento de subfracciones del receptor localizadas a nivel de la membrana celular, las que serían responsables de los efectos no nucleares de las hormonas sexuales mediante la inducción rápida de las cascadas de transducción de señales por segundo mensajero, con aumento del calcio intracelular y la activación de las proteinkininas A, C y la fosfoquinasa activadora de mitógenos (MAPK).

Sin embargo, el papel fisiológico de la activación no genómica de la vía MAPK aún es desconocido. Las hormonas sexuales también podrían funcionar a través del receptor de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Esta revisión está enfocada en el papel clásico de las hormonas sexuales que actúan sobre los receptores hormonales en la ovulación, especialmente a través de estudios realizados en modelos de ratones hembras *knockout*.

Receptor de andrógeno

Los andrógenos, principalmente la testosterona, son producidos por las células de la teca en respuesta a la LH. Estas hormonas, mediante el receptor de andrógenos (RA) de las células de la granulosa, inician tres situaciones posibles de acuerdo con el estado de desarrollo de los folículos. La fosforilación reversible del RA parece cumplir un papel en la activación dependiente e independiente del ligando. Antes de unirse a éste, se sospecha que el RA se encuentra en un estado inactivo, ligado al menos a dos Hsp (Hsp 90 y 70) y a otras chaperonas celulares. En estas condiciones es incapaz de influir sobre la tasa de transcripción de sus promotores genéticos blanco. Una vez que la testosterona ha ingresado a la célula, es convertida en dihidrotestosterona (DHT) por la 5alfa-reductasa o sirve de sustrato para la síntesis de estrógeno en las células de la granulosa. El RA se puede unir tanto a testosterona como a DHT. Al unirse con el andrógeno o con los ligandos, el RA sufre una serie de cambios conformacionales, disociación de los complejos proteínas-Hsp, dimerización, fosforilación, y translocación nuclear.

Una vez activado, el RA puede reconocer secuencias palindrómicas de ADN (elementos de respuesta a los andrógenos) y formar un complejo con proteínas asociadas para inducir la expresión de los genes blanco. Esto desencadena el reclutamiento de coactivadores y el mecanismo de transcripción, lo que lleva al aumento de la transcripción de los genes blanco. Durante las etapas precoces de la foliculogénesis, el andrógeno promueve la diferenciación de las células de la granulosa dependiente de FSH, dado que amplifica la señalización posreceptor, mediada por el monofosfato de adenosina cíclico. A medida que progresa la diferenciación folicular, este efecto disminuye y el andrógeno es utilizado principalmente como sustrato para la síntesis de estrógeno bajo la estimulación de FSH y LH. Durante el desarrollo preovulatorio tardío el RA disminuye y los andrógenos son metabolizados.

A pesar de estas acciones aparentes de los andrógenos en el ovario, sus efectos sobre la ovulación aún no han sido aclarados.

Receptor de estrógeno

El sistema de señalización del estrógeno está compuesto por la hormona 17beta-estradiol y los receptores (RE) alfa y beta localizados dentro del núcleo de las células blanco. Estos dos receptores presentan una identidad de secuencia en los dominios de unión al ADN, lo que permite que ambos tipos interactúen con los elementos RE de varios genes.

Las diferencias de secuencia entre ambos receptores, se encuentran principalmente en las regiones terminales N- y C-. Al igual que en otros órganos dependientes de los estrógenos, como el útero, el estrógeno disminuye la expresión de RE beta en las células de la granulosa. Ambos RE son considerados miembros de clase I de la superfamilia de receptores nucleares, caracterizados como factores de transcripción

inducibles por ligandos. Los RE pueden actuar además como correguladores a través de la unión a otros factores de transcripción previamente adaptados a la región regulatoria genética, y mediante mecanismos independientes de ligandos.

A medida que los folículos ováricos crecen y se diferencian, se producen grandes cantidades de estrógeno que aumentan la síntesis y liberación de gonadotropinas FSH y LH, que a su vez promueven el crecimiento folicular.

A pesar de la extensa investigación en relación con la producción de estradiol por los folículos y la estructura y función de sus respectivos RE, las funciones específicas de esta hormona y de sus receptores en el ovario aún se desconocen.

Receptor de progesterona

Los efectos fisiológicos de la progesterona están mediados por la interacción con receptores de progesterona (RP) intracelulares específicos, miembros de la superfamilia de receptores nucleares de los factores de transcripción. Los RP se expresan como dos isoformas proteicas, PR-A y PR-B, producidas a partir de un gen único mediante la transcripción de dos promotores distintos y mediante la iniciación de la traslación ante dos señales alternativas AUG. El análisis de las relaciones estructurales y funcionales de cada isoforma mediante sistemas *in vitro* ha demostrado que las proteínas PR-A y PR-B poseen diferentes propiedades para la activación de la transcripción cuando se unen a la progesterona. Las proporciones de las isoformas varían en los tejidos reproductivos como consecuencia del desarrollo, del estado hormonal y de la carcinogénesis. Los RP tienen una estructura proteica que consiste en distintos dominios funcionales capaces de unirse a ligandos esteroides. La unión de agonistas progestínicos a los receptores induce cambios conformacionales en su estructura, que promueven la interacción de proteínas coactivadoras con distintos dominios localizados dentro de las regiones terminales N- y C- de los receptores. Tales coactivadores promueven una remodelación de la cromatina y la relación con los factores de transcripción, lo que produce la formación de complejos de iniciación en los promotores de respuesta al receptor. Por el contrario, la unión de compuestos antagonistas al receptor induce cambios conformacionales en éste, por lo que presenta dominios que no permiten la unión del coactivador y promueve la interacción de proteínas correpresoras que inhiben la transcripción. Los RP también pueden ser activados en ausencia de ligandos esteroides mediante las vías de fosforilación que modulan sus interacciones con proteínas correguladoras. Las isoformas PR-A y PR-B difieren en que la proteína PR-B contiene una secuencia adicional de aminoácidos en su N-terminal. Este dominio específico codifica una tercera función de transactivación (AF3) que está ausente en el PR-A. Investigaciones recientes han demostrado que la presencia de AF3 permite la unión de un subgrupo de coactivadores al PR-B. De esta manera, cuando se expresan individualmente en cultivos celulares, PR-A y PR-B expresan diferentes propiedades específicas para cada tipo celular de acuerdo con el contexto del promotor de genes blanco; además están asociados con una capacidad diferencial para reclutar proteínas correguladoras específicas. El agonista unido al PR-B funciona como un potente activador de la transcripción de varios promotores, en una variedad de tipos celulares en los que el PR-A es inactivo. Cuando ambas isoformas se encuentran expresadas en los cultivos celulares, en aquellos en los que el agonista unido al PR-A es inactivo, el PR-A puede reprimir la actividad del PR-B.

Por último, ambas isoformas responden de diferente manera a los antagonistas unidos al RP. Aunque las secuencias del dominio de unión al ligando de PR-A y PR-B son idénticas, la capacidad de los distintos ligandos de inducir cambios conformacionales diferentes en el RP, junto con la actividad sinérgica de los dominios de activación N- y C- terminales, permite predecir que la regulación transcripcional selectiva de estos receptores puede ser alcanzada mediante la

manipulación de las interacciones de los ligandos con el C terminal.

Conclusión

Si bien los modelos genéticos en ratones han revelado el papel clásico de las hormonas sexuales y de sus receptores en la ovulación, la vía no genómica y la específica de la isoforma aún se comprenden escasamente. Esta estrategia de modelos genéticos permitirá valorar el significado fisiológico de las vías independientes del ligando que activan al receptor, así como la contribución de los subtipos específicos del receptor a las actividades de los moduladores selectivos de tejido.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05729021.htm

7 - Criterios Diagnósticos del Síndrome de Ovario Poliquístico

Azziz R

Department of Obstetrics and Gynecology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, EE.UU.

[Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: A Reappraisal]

Fertility and Sterility 83(5):1343-1346, May 2005

Análisis de la información disponible acerca del síndrome de ovario poliquístico con el objeto de determinar la validez de los nuevos criterios diagnósticos.

En la actualidad existen dos definiciones del síndrome de ovario poliquístico (SOP) que se utilizan ampliamente. La primera surgió en 1990 de una conferencia de expertos patrocinada en parte por el *National Institute of Child Health and Human Disease* (NICHD) de los *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos. En esta reunión se arribó a la conclusión de que los criterios principales de SOP "deberían incluir (en orden de importancia): i) hiperandrogenismo, hiperandrogenemia o ambos, ii) oligoovulación, [y la] iii) exclusión de otros trastornos conocidos". Esta encuesta identifica al SOP como un trastorno por exceso de andrógenos, por exclusión, con consecuencias sobre el ovario.

Según los criterios del NIH/NICHD, el hiperandrogenismo clínico generalmente ha sido interpretado como hirsutismo, dado que > 70% de las mujeres hirsutas son hiperandrogenémicas. En consecuencia, se reconocen tres fenotipos principales: 1) mujeres con hirsutismo, hiperandrogenemia y oligoovulación; 2) mujeres con hirsutismo y oligoovulación; o 3) mujeres con hiperandrogenemia y oligoovulación. Estos criterios han probado ser extremadamente útiles para comenzar a definir y comprender, entre otras características, la alta prevalencia de la enfermedad y la elevada frecuencia de resistencia insulínica que la acompaña, y el riesgo considerable de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

En 1990, cuando se realizó esta reunión, la mayoría de los participantes consideraban que la presencia de ovarios poliquísticos en la ecografía era sólo sugestiva de SOP, pero no permitía diagnosticarlo. Sin embargo, en la actualidad está claro que muchas pacientes con SOP presentan ovarios poliquísticos en el estudio ecográfico. En consecuencia, se organizó una nueva conferencia de expertos en Rotterdam, Países Bajos, en mayo de 2003 con el aval de la *European Society for Human Reproduction and Embryology* y la *American Society for Reproductive Medicine*. De esta reunión surgió la recomendación de que el SOP sea definido cuando al menos dos de las siguientes características se hallan presentes: 1) oligoovulación, anovulación o ambas, 2) signos clínicos, bioquímicos o ambos de hiperandrogenismo, y 3) ovarios

poliquísticos. Estos criterios nuevamente reconocen al SOP como un diagnóstico de exclusión.

La definición de ovarios poliquísticos según los criterios de Rotterdam de 2003 se refería a la presencia de al menos un ovario que muestre 12 o más folículos de 2-9 mm de diámetro, sin importar la localización, o un volumen total > 10 ml, en la ecografía transvaginal. Esta definición difiere de algún modo de la propuesta originalmente por Adams y col., en la que los ovarios poliquísticos eran definidos como aquellos que en la ecografía transvaginal presentaban al menos 10 folículos de entre 2 y 8 mm de diámetro en un plano, ubicados alrededor de un centro de estroma ovárico denso o distribuidos en un estroma aumentado. Estos investigadores modificaron recientemente esta definición y consideran como ovarios poliquísticos a aquellos que contienen al menos ocho folículos de 2-8 mm de diámetro.

Sin embargo, los datos preliminares sugieren que el número de mujeres erróneamente clasificadas por los criterios de Adams modificados es relativamente escaso en comparación con los de Rotterdam. Es válido destacar que estos últimos definen a una población de pacientes que incluye a aquellas mujeres a las que previamente se les diagnosticó SOP mediante las pautas del NIH/NICHD de 1990. De esta manera, los criterios de Rotterdam 2003 han expandido los del NIH 1990. En esencia, la población de potenciales pacientes con la enfermedad ha aumentado a través de la creación de dos nuevos fenotipos de SOP: pacientes que presentan ovarios poliquísticos, hirsutismo e hiperandrogenemia con ovulación normal, y mujeres que tienen ovarios poliquísticos y ovulación irregular pero no muestran signos de exceso de andrógenos. Dado que existe el interrogante acerca de si estos fenotipos más nuevos realmente representan a las pacientes con SOP, en este informe se examina la información disponible con el objetivo de evaluar la validez de estos nuevos criterios.

En primer lugar, existe evidencia, limitada, de que sólo la presencia de ovarios poliquísticos en mujeres que no son hirsutas y que tienen ovulación normal, se asocia a determinadas características que evocan a las observadas en las pacientes con SOP. Estas incluyen aumentos leves de los niveles circulantes de LH, andrógeno e insulina, de la resistencia insulínica evaluada mediante el cálculo de valoración homeostática (HOMA-IR) o la prueba de tolerancia a la insulina, y en la respuesta de LH, 17-hidroxiprogesterona y testosterona a la estimulación prolongada con análogos del factor liberador de gonadotropinas (GnRH). Sin embargo, no todos los investigadores coinciden, dado que algunos no hallaron diferencias en los niveles basales de andrógenos o en la dinámica de las gonadotropinas en estas mujeres.

En un estudio se intentó caracterizar a las mujeres con ovulación normal y ovarios poliquísticos clínicamente hiperandrogénicas. En éste se evaluaron en forma prospectiva 62 mujeres hirsutas con ovulación mediante la determinación de sus perfiles hormonales basales, las respuestas ováricas a los análogos de GnRH, y la morfología de los ovarios a la ecografía. De ellas, ocho presentaron niveles normales de andrógeno y el hirsutismo fue considerado idiopático, aunque no se mencionó su morfología ovárica. De las 54 pacientes hiperandrogénicas restantes, 22 (41%) presentaban ovarios poliquísticos a la ecografía. Las mujeres con hiperandrogenemia y que ovulaban, con ovarios poliquísticos o sin ellos, no mostraron nivel de andrógenos y relación LH/FSH significativamente diferentes, aunque las primeras presentaban niveles más altos de insulina en ayunas, una menor proporción glucosa-insulina, y una mayor respuesta de la 17-hidroxiprogesterona al leuprolide. En conjunto, estos datos sugieren que las mujeres con hiperandrogenemia que ovulan y que tienen ovarios poliquísticos, sean hirsutas o no, tienden hacia una resistencia insulínica y una disfunción ovárica leves, aunque significativamente menores que las observadas en aquellas con SOP y anovulación.

Existen menos pruebas de que las mujeres con ovarios poliquísticos y disfunción ovulatoria, pero sin manifestaciones clínicas o bioquímicas de hiperandrogenismo, presenten

características sugestivas de SOP. En un estudio se comparó a 21 mujeres sin signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, que presentaban ovarios poliquísticos en la ecografía transvaginal, con 97 pacientes con ovarios poliquísticos, niveles de andrógenos aumentados y una presentación clínica normalmente asociada a SOP. Los investigadores hallaron que la insulina en ayunas y la estimulada con glucosa, y los niveles de glucosa y de gonadotropinas se encontraban alterados de manera similar en mujeres con ovarios poliquísticos sin hiperandrogenismo y en pacientes con SOP. En ambos grupos, las irregularidades menstruales estaban asociadas a niveles más altos de insulina sérica en ayunas y estimulada por glucosa, independientemente de los andrógenos y del grado de obesidad, en comparación con mujeres con ciclos menstruales normales.

Otro grupo de investigadores estudió la morfología ovárica por ecografía en 224 mujeres jóvenes normales y observó ovarios poliquísticos en el 33%. A diferencia de lo hallado en el estudio anterior, estas mujeres presentaban una mayor sensibilidad a la insulina, valorada mediante el cálculo de HOMA-IR. Muchas pacientes que padecen otros trastornos no androgénicos también muestran una morfología ovárica poliquística. Por ejemplo, las pacientes con bulimia y otros trastornos de la alimentación presentan ovarios poliquísticos a la ecografía, además de las alteraciones menstruales y de la ovulación. También se observa esta morfología en al menos el 50% de las mujeres con hiperprolactinemia o amenorrea hipotalámica. Por último, varias pacientes adolescentes demuestran ovarios poliquísticos en forma transitoria.

Según los autores, al analizar la información disponible parecería que las mujeres con hirsutismo, que ovulan, con hiperandrogenemia o sin ella, y que presentan ovarios poliquísticos podrían expresar una forma leve de SOP; aunque destacan que las diferencias respecto de lo normal son modestas y que se necesitan estudios adicionales para confirmar los hallazgos. Además, la aceptación de esta presentación como un fenotipo de SOP indica que el hirsutismo idiopático debe ser definido en forma más estricta y debería ser diagnosticado sólo en las pacientes hirsutas que no expresen una disfunción ovulatoria, hiperandrogenemia u ovarios poliquísticos. Por otra parte, existe escasa información que sustente el concepto de que el hallazgo aislado de ovarios poliquísticos en mujeres oligoovuladoras sin expresión clínica o bioquímica de hiperandrogenismo represente un SOP, en particular si se considera que pacientes con otros trastornos de la ovulación también pueden presentar esta morfología ovárica.

En consecuencia, los autores sostienen que si bien es claro que los ovarios poliquísticos constituyen una característica frecuente del SOP, la adopción generalizada de los criterios diagnósticos propuestos por la reunión de Rotterdam de 2003 debería considerarse prematura. La publicación de estas guías de procedimiento no debería ser interpretada como una indicación de que la información para sustentar los fenotipos propuestos ya se encuentra disponible.

Sobre la base de la información actual se puede proponer un nuevo conjunto de criterios para el diagnóstico de SOP, que considere la alta prevalencia de ovarios poliquísticos que se observa en la enfermedad. Estos criterios simplemente representan una modificación de los propuestos en NIH/NICHD 1990 y consideran como características principales de SOP: el exceso de andrógenos (clínico, bioquímico o ambos) y la disfunción ovárica (funcional, morfológica o ambas). Mientras que las pacientes que ovulan y que presentan ovarios poliquísticos con expresión clínica o bioquímica de exceso de andrógenos deberían ser consideradas como portadoras de SOP, en las mujeres con oligoovulación sin expresión de hiperandrogenismo se descarta este diagnóstico aunque tengan ovarios poliquísticos hasta que se disponga de mayor información.

8 - Utilización de la Morfología Para Caracterizar y Tratar las Masas Anexiales Comunes

Valentin L

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

[Use of Morphology to Characterize and Manage Common Adnexal Masses]

Clinical Obstetrics and Gynecology 18(1):71-89, Feb 2004

Características ecográficas de los distintos tumores anexiales que ayudan al diagnóstico específico y a la elección del tratamiento adecuado.

El examen ecográfico transvaginal constituye una herramienta excelente para resolver los problemas clínicos en las pacientes con síntomas que sugieren la presencia de una masa anexial. Varios tumores anexiales que habrían sido indetectables antes de la era del ultrasonido, en la actualidad son hallados en forma accidental en el examen ecográfico transvaginal de pacientes asintomáticas.

En un estudio que evaluó a 86 mujeres asintomáticas con una masa anexial de características ecográficas compatibles con un quiste dermoide menor de 6 cm se realizó tratamiento expectante durante 3 años. No se observaron complicaciones y la velocidad de crecimiento de los tumores fue muy lenta. En consecuencia, no resulta obvio que se deba tratar quirúrgicamente a estas pacientes.

Algunos expertos sostienen que no debería realizarse el examen ecográfico o la evaluación ginecológica en las mujeres asintomáticas, ya que no existen evidencias de que la detección temprana de masas pelvianas que no producen síntomas sea beneficiosa. Lo mismo ocurre con los tumores malignos, puesto que se desconoce si la detección del cáncer de ovario en un estadio asintomático mejora el pronóstico.

Tumores pelvianos extrauterinos benignos y malignos

El reconocimiento del patrón ha demostrado ser superior a todos los otros métodos ecográficos (sistemas de clasificación simple, de puntaje, modelos matemáticos para calcular el riesgo de malignidad) para discriminar entre las masas pelvianas extrauterinas benignas y malignas. El agregado de la ecografía Doppler a la evaluación subjetiva de la imagen ecográfica por la escala de grises no parece mejorar la precisión diagnóstica, pero puede aumentar la confianza con que se realiza un diagnóstico de benignidad o de malignidad.

Según el autor, la ausencia de componentes sólidos y de irregularidades en una masa anexial a la evaluación ecográfica indica benignidad, mientras que cualquier irregularidad –ya sea en el contorno, en la pared del quiste, o en la ecogenicidad del tumor– sugiere malignidad. Los quistes uniloculares y multiloculares sin componentes sólidos se consideran benignos, aunque algunos de ellos con un gran número de cavidades pueden resultar malignos aun en ausencia de irregularidades o de componentes sólidos. En los tumores quísticos, cuanto mayores y más irregulares son los componentes sólidos, más elevado es el riesgo de malignidad. En los tumores sólidos, el riesgo de malignidad es mayor si presentan un contorno y una ecogenicidad más irregulares.

Con la utilización de estos criterios el autor obtuvo una tasa de detección (sensibilidad) de tumores malignos, incluidos los *borderline*, del 88% (21/24) y una especificidad del 96% (143/149) en una serie de pacientes estudiadas por ecografía antes de la cirugía. En una serie posterior las cifras fueron del 83% y del 91%, respectivamente. En ambos estudios, 7 de los 9 carcinomas con diagnóstico más probable de benignidad resultaron tumores *borderline*, los 2 restantes fueron un cáncer tubario y un disgerminoma.

Las proyecciones papilares –proyección sólida desde la pared hacia el interior de la cavidad de un quiste > 3 mm de

longitud– constituyen un signo importante de malignidad. En una serie del autor resultaron más habituales en los tumores *borderline* de ovario (42%) que en los benignos (20%) e invasores primarios del ovario (25%); información que coincide con la de otros estudios.

Las proyecciones papilares parecen ser particularmente comunes en los adenofibromas del ovario (70%), pero se observan con frecuencia en los cistoadenomas serosos (37%) y mucinosos (21%). Su presencia en los tumores benignos explica varios de los diagnósticos ecográficos falsos positivos de malignidad. Otros falsos positivos y falsos negativos de malignidad también se deben a la superposición en la morfología ecográfica de los cistoadenomas mucinosos y de los tumores *borderline*.

Diagnóstico en una masa pelviana extrauterina

Ciertos tumores pueden mostrar una apariencia característica en las imágenes de la escala de grises. Es por ello que un ecografista experimentado puede realizar un diagnóstico específico correcto mediante el reconocimiento del patrón. Sin embargo, en algunos casos, el diagnóstico puede ser confuso; por ejemplo, un endometrioma ovárico puede resultar difícil de distinguir de un absceso tuboovárico, un quiste dermoide, un cistoadenoma mucinoso y un quiste hemorrágico; al igual que un leiomioma uterino pediculado puede ser difícil de diferenciar de un fibroma ovárico. El examen por ecografía Doppler no contribuye demasiado a un diagnóstico específico correcto de una masa anexial.

La mayoría de los quistes dermoides se reconocen con facilidad debido a su contenido de grasa y pelos. Sin embargo, el 9% (1/11) o aun el 18% (7/89) de ellos pueden presentar un patrón ecográfico predominantemente quístico, indistinguible del de otras masas quísticas. La morfología ecográfica más característica consiste en: la presencia de una “bola blanca” (que corresponde al sebo y al pelo) en la periferia del quiste, o que ocupa la totalidad del tumor; líneas ecogénicas (blancas), prolongadas y puntos ecogénicos prominentes en el líquido del quiste (pelo que flota en líquido no graso); y sombreado. Este último suele dificultar o imposibilitar la correcta medición del tamaño de los quistes dermoides. Se ha comunicado la confusión con endometriomas, cistoadenomas mucinosos, estruma ovárico, cistoadenomas serosos, cistoadenofibromas y tumores de Brenner.

Los endometriomas con frecuencia se manifiestan con el aspecto de “vidrio esmerilado” en las imágenes de la escala de grises. Se suelen observar además, una o varias “masas sólidas” que protruyen desde la pared del quiste hacia la luz. De acuerdo con un grupo de expertos, dichas protrusiones (“nodularidad de la pared”) se observan en el 20% de los endometriomas. Por definición, éstas deberían ser clasificadas como proyecciones papilares sólidas, pero en algunos casos podrían corresponder a coágulos o fibrina.

Los endometriomas pueden ser confundidos con quistes dermoides, abscesos, adenofibromas y fibromas del ovario, quistes ováricos benignos inespecíficos, cistoadenomas mucinosos y serosos, y quistes hemorrágicos.

El quiste del cuerpo lúteo hemorrágico típicamente contiene un material similar a la telaraña. También suelen observarse coágulos extraños, que pueden ser confundidos con proyecciones papilares o componentes sólidos con el consiguiente riesgo de un diagnóstico erróneo de tumor maligno. Según el autor, la evaluación con ecografía Doppler puede ayudar a diferenciarlos, ya que el coágulo no tiene señales detectables, a diferencia del componente sólido. Con frecuencia el coágulo se mueve como gelatina cuando el ovario es empujado con el transductor vaginal. En caso de duda, se recomienda el seguimiento ecográfico luego de 6 a 12 semanas.

La morfología ecográfica característica del hidrosalpinx, piosalpinx o hematosalpinx consiste en: una estructura cística con forma de salchicha llena de líquido, con “septos incompletos” (que no alcanzan la pared opuesta de la

estructura quística). En un corte transversal de la trompa llena de líquido se observan pliegues de la mucosa que protruyen hacia la luz, lo que le otorga una apariencia de "rueda dentada" si la trompa está inflamada o de "cuentas en un hilo" si no lo está.

Los quistes paraováricos pueden originarse a partir de conductos embrionarios, y con frecuencia se localizan entre la trompa y el ovario. Al examen ecográfico este tipo de quiste puede distinguirse como una formación claramente separada del ovario normal. En ocasiones, es difícil diferenciarlo de un quiste de ovario. El líquido que contiene puede ser anecoico o ecogénico y puede presentar proyecciones papilares y septos. Puede evolucionar a malignidad, con mayor frecuencia a tumores *borderline*, en especial si mide más de 5 cm y contiene proyecciones papilares.

Los pseudoquistes peritoneales consisten en fluido acumulado entre las adherencias que se producen a partir de un proceso inflamatorio en la cavidad peritoneal o luego de una cirugía. La morfología ecográfica típica es la de una formación quística que sigue el contorno de la pelvis (aunque también puede ser ovalada o redonda), con un ovario deformado suspendido entre las adherencias, en la periferia del quiste. El contenido puede ser anecoico o ecico, y suelen observarse septos y proyecciones papilares.

Con frecuencia, los fibromas y los fibrotecomas muestran un patrón indistinguible del que caracteriza a los miomas pediculados, debido a que son tumores sólidos, redondos u ovalados, de contorno regular con una ecogenicidad "en líneas". El fibroma, el tecomoma, el fibrotecoma, el tumor de Brenner y otros tipos de tumores sólidos benignos pueden presentar una ecogenicidad similar.

La morfología ecográfica de los abscesos tuboováricos puede ser la de una estructura quística unilocular o multilocular, con paredes y tabiques gruesos, que contiene un material ecogénico homogéneo (en "vidrio esmerilado"). Debido a la compleja y variada ecogenicidad que presenta puede ser confundido con otros procesos como el endometrioma o un tumor maligno. No siempre es posible distinguirlo de un absceso pelviano de otro origen, como el periapendicular o el diverticular. En consecuencia, el conocimiento de la historia de la paciente y los hallazgos clínicos constituyen un requisito fundamental para un diagnóstico correcto.

En la experiencia del autor, las imágenes de la escala de grises del cistoadenoma seroso, mucinoso y del adenofibroma presentan características que se superponen, por lo que recomienda no realizar un diagnóstico específico sobre la base de la ecografía. Varios expertos coinciden con el autor en este punto. Sin embargo, otros investigadores sostienen que es posible realizar el diagnóstico diferencial entre los cistoadenomas serosos y mucinosos con este método. Estos definen al cistoadenoma seroso como una formación quística unilocular o bilocular, de ecogenicidad homogénea, con una pared regular y un septo delgado (cuando se presenta) y sin vegetaciones. El cistoadenoma mucinoso se diferenciaría por ser un quiste multilocular que contiene un líquido de distintas ecogenicidades, con una pared y un septo regular, y sin vegetaciones. Con la utilización de estos criterios lograron diagnosticar cistoadenomas serosos con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 98%, y cistoadenomas mucinosos con una sensibilidad del 50% y una especificidad del 96%. Otros autores comunicaron resultados similares.

Conclusión

El reconocimiento del patrón es superior a todos los otros métodos ecográficos que se utilizan para la discriminación entre los tumores pelvianos extrauterinos benignos y malignos. Con este método se puede realizar un diagnóstico específico absolutamente confiable de quiste dermoide, endometrioma, quiste del cuerpo lúteo hemorrágico, hidrosalpinge, quiste paraovárico y pseudoquiste peritoneal. La ecografía cumple un papel importante en la elección de la modalidad terapéutica de las masas pelvianas extrauterinas que producen síntomas. Si se considera la posibilidad de realizar una cirugía, este

método facilita la toma de decisiones en cuanto al momento de efectuarla y a la vía de abordaje óptima. Aún se desconoce cuál sería el tratamiento más adecuado de las masas pelvianas extrauterinas cuya morfología ecográfica es normal y que se detectan en forma accidental.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05729023.htm

9 - Aromatasa y Endometriosis

Bulun S, Fang Z, Imir G y colaboradores

Division of Reproductive Biology Research, Department of Obstetrics and Gynecology, Northwestern University, Chicago, EE.UU.

[*Aromatase and Endometriosis*]

Seminars in Reproductive Medicine 22(1):45-50, 2004

Los inhibidores de la aromatasa podrían disminuir el dolor pelviano asociado con la endometriosis.

La endometriosis es uno de los problemas de salud pública más importantes en los Estados Unidos. Se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales y estroma dentro del peritoneo pelviano y en otros sitios extrauterinos, y está asociada con dolor e infertilidad. Se estima que afecta al 5% de las mujeres en edad fértil, y tiene una etiología multifactorial. La explicación más aceptada es la teoría de Sampson sobre la implantación de tejido endometrial en el peritoneo pelviano a través de una menstruación retrógrada, debido a datos circunstanciales y experimentales convincentes. Puesto que la menstruación retrógrada se observa en prácticamente la totalidad de las mujeres con ciclos menstruales, se postula que la endometriosis aparece como resultado de la coexistencia de un defecto en la depuración del flujo menstrual desde las superficies del peritoneo pelviano, lo que posiblemente involucra al sistema inmune. Además, se han propuesto aberraciones moleculares en los implantes endometriales que pueden contribuir significativamente al desarrollo de este trastorno. Entre las anomalías moleculares se menciona la expresión aberrante de aromatasa, ciertas citoquinas y metaloproteinasas tisulares, la deficiencia de 17beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17beta-HSD) tipo 2 y la resistencia a la acción protectora de la progesterona. Debido a que la endometriosis es un trastorno dependiente de los estrógenos, la expresión de la aromatasa y la deficiencia de 17beta-HSD tipo 2 son de importancia crucial en la fisiopatología de esta enfermedad. La aromatasa provoca acumulación del estrógeno biológicamente activo (estradiol, E₂) en este tejido. La 17beta-HSD tipo 2, que metaboliza el E₂ a estrona (E₁), es deficiente en la endometriosis. La combinación de estas dos anomalías ayuda a mantener niveles elevados de E₂ en el tejido endometrioso.

Biosíntesis de estrógenos en tejidos humanos

La enzima aromatasa cataliza la conversión de androstenediona y testosterona en estrona y estradiol. El gen que codifica esta enzima se expresa en diversos tejidos en los seres humanos como las células de la granulosa del ovario, el sincitiotrofoblasto placentario, el tejido adiposo, los fibroblastos de la piel y el cerebro. En la mujer en edad reproductiva, el ovario es el sitio más importante de biosíntesis de estrógenos, la cual se realiza de manera cíclica. Luego de la unión de la hormona FSH a su receptor en las células de la granulosa, los niveles intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) aumentan y potencian la unión de dos factores críticos (el factor esteroideogénico 1 y la proteína CREB), lo que activa la expresión de aromatasa en el ovario y la posterior secreción de estrógenos a partir del folículo preovulatorio.

Por otro lado, en mujeres posmenopáusicas, la formación de estrógenos tiene lugar en los tejidos extraglandulares como la

piel y los adipocitos. En estos sitios, la regulación de la expresión de la aromatasa está controlada principalmente por citoquinas y glucocorticoides. El sustrato principal para la aromatasa en estos tejidos es la androstenediona de origen suprarrenal. En mujeres posmenopáusicas, cerca del 2% de la androstenediona circulante se transforma en estrona, la cual es posteriormente convertida a estradiol en estos tejidos periféricos. Esto puede dar lugar a niveles significativos de estradiol capaces de provocar hiperplasia endometrial o aun carcinoma.

La aromatasa en la endometriosis

El endometrio y el miometrio contienen niveles extremadamente elevados de receptores para estrógenos. Hasta hace poco tiempo se creía que la acción de los estrógenos se realizaba a través de un mecanismo endocrino. Sin embargo, estudios realizados sobre la expresión de la aromatasa en el cáncer de mama demostraron que los mecanismos paracrinos desempeñan un papel importante en la acción estrogénica en este tejido. Finalmente, los autores demostraron un efecto "intracrino" de los estrógenos en los leiomiomas uterinos y endometriosis: los estrógenos producidos por la actividad de la aromatasa en el citoplasma del músculo liso de los leiomiomas o por las células del estroma endometriótico pueden ejercer sus efectos a través de la unión directa con su receptor nuclear dentro de la misma célula. El endometrio y el miometrio sin enfermedad carecen de expresión de aromatasa.

En la endometriosis, la expresión de la aromatasa ha sido estudiada con gran detalle. En primer lugar, se hallaron niveles extremadamente elevados de ARNm para esta enzima en los implantes endometrióticos extraováricos y en los endometriomas. En segundo lugar, células estromales de la endometriosis mostraron niveles elevados de actividad de la aromatasa al ser incubadas con cAMP, con niveles comparables a los del sincitiotrofoblasto placentario. Se halló que la prostaglandina E_2 es el inductor conocido más potente de la actividad de la aromatasa en estas células estromales. Además, se informó que los estrógenos incrementan la formación de esta prostaglandina al estimular a la enzima ciclooxigenasa 2 en células en medios de cultivo.

De esta manera, un mecanismo de retroalimentación positivo queda establecido para la producción local continua de estrógenos y prostaglandinas, lo que favorece las características proliferativas e inflamatorias de la endometriosis. También se ha detectado ARNm de la aromatasa en muestras endometriales eutélicas de pacientes con endometriosis moderada a grave (pero no en las mujeres sin patología), aunque en cantidades mucho menores que en los implantes endometrióticos. Este hallazgo podría sugerir la presencia de un defecto genético en mujeres con endometriosis.

Los autores proponen que, cuando el endometrio defectuoso con niveles bajos de expresión aberrante de aromatasa llega al peritoneo a través de la menstruación retrógrada, provoca una reacción inflamatoria que incrementa, de manera exponencial, la actividad local de la aromatasa, inducida en forma directa o indirecta por las prostaglandinas y citoquinas. Pueden existir otros mecanismos moleculares que favorezcan la aparición de endometriosis, como la expresión anormal de enzimas de tipo proteasas que remodelan tejidos o de sus inhibidores (metaloproteinasas de matriz, inhibidor tisular de la metaloproteinasas 1), citoquinas como interleuquina 6 y factores de crecimiento (como el factor de crecimiento epidérmico). Es probable que el desarrollo de endometriosis en una mujer requiera la coexistencia de un cierto número de estas aberraciones. Sin embargo, la importancia clínica de la expresión de la aromatasa es relevante porque esta patología podría ser tratada con inhibidores de dicha enzima.

La prostaglandina E_2 induce la actividad de la aromatasa mediante el incremento de los niveles cAMP en las células estromales endometrióticas. Por otro lado, ni los análogos de

CAMP o de esta prostaglandina fueron capaces de estimular la actividad de la enzima en células estromales eutélicas del endometrio en medios de cultivo. Una de las alteraciones moleculares que llevan a la expresión local de aromatasa en la endometriosis, pero no en el endometrio normal, es la producción aberrante de un factor estimulador de la transcripción (SF-1), la cual sobrepasa a la inhibición protectora mantenida en condiciones normales por el factor de transcripción de ovoalbúmina de las gallinas (*chicken ovoalbumin upstream transcription factor*, COUP-TF) en el endometrio eutélico.

La endometriosis se suprime con éxito a través de la privación estrogénica mediante análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) o por la inducción de menopausia por vía quirúrgica. El control del dolor pelviano con estos agonistas es, por lo general, adecuado durante e inmediatamente después del tratamiento, mientras que el dolor que se asocia con la endometriosis reaparece en hasta el 75% de las mujeres. Pueden existir múltiples causas para el fracaso de estos agentes; una explicación probable es la producción significativa de estradiol que continúa en el tejido adiposo, piel y los implantes endometrióticos a pesar de la administración de los agonistas. En consecuencia, el bloqueo de la actividad de la aromatasa en estos sitios extraováricos con un inhibidor de esta enzima podría mantener en remisión a un número mayor de pacientes por períodos de tiempo más prolongados. La evidencia más notable de la importancia de la producción extraovárica de estrógenos radica en la recurrencia de la endometriosis luego de la histerectomía y salpingooforectomía bilateral en diversas mujeres.

En una publicación reciente se ha señalado que las mujeres premenopáusicas con endometriosis pueden tratarse con la combinación de un inhibidor de la aromatasa y acetato de noretindrona. Estas pacientes habían recibido tratamiento médico o quirúrgico sin lograr beneficios, dadas las múltiples recurrencias o persistencia del dolor durante las terapias implementadas. La mayoría presentaron mejoría del dolor y disminución de la endometriosis detectable por vía laparoscópica luego de seis meses de tratamiento con letrozol y acetato de noretindrona.

Los autores concluyen que los inhibidores de la aromatasa podrían representar una nueva generación de medicamentos para el tratamiento de la endometriosis en el futuro cercano, aunque se requieren ensayos clínicos más amplios para su evaluación.



Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/dat044/05729026.htm



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