

# 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 - Efectos de Dos Formas de Anticonceptivos Orales Mixtos sobre el Metabolismo de los Hidratos de Carbono en Adolescentes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos

Mastorakos G, Kaliopoulos C, Deligeorgiou E y colaboradores

Endocrine Unit, 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Athens University School of Medicine, Aretaieion Hospital, Atenas, Grecia

[Effects of Two Forms of Combined Oral Contraceptives on Carbohydrate Metabolism in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome]

**Fertility and Sterility** 85(2):420-427, Feb 2006

*El tratamiento de adolescentes con síndrome de ovarios poliquísticos con anticonceptivos orales combinados se asocia con modificaciones desfavorables sobre la sensibilidad a la insulina.*

Las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) presentan hiperandrogenismo, anovulación crónica y resistencia a la insulina; las consecuencias clínicas incluyen hirsutismo, irregularidades en el ciclo menstrual, infertilidad, dislipidemia, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. La incidencia del SOP varía según las poblaciones pero se estimó en un 6.77% en mujeres de la isla Lesbos de Grecia, en un 4.7% en mujeres blancas y en un 3.4% en pacientes afroamericanas.

Algunas investigaciones sugirieron una importante predisposición familiar y en la actualidad se acepta que el SOP es una entidad en la que participan unos pocos genes que interactúan con distintos elementos ambientales, entre ellos, la dieta. Por lo general, la enfermedad se inicia en la pubertad: las adolescentes afectadas presentan irregularidades menstruales, manifestaciones clínicas compatibles con hiperandrogenismo y es habitual que se produzca aumento de peso poco después de la menarca. También es frecuente la hiperinsulinemia, con aumento de la resistencia a la insulina, incremento de los niveles de andrógenos y disminución de las globulinas de unión a hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin* [SHBG]).

El hiperandrogenismo asociado con el SOP puede tratarse de diversas formas: por ejemplo, en algunas partes de Europa es común la administración de acetato de ciproterona (un progestágeno antiandrogénico) en anticonceptivos orales (AO). Asimismo, los AO con progestágenos con muy poca actividad androgénica –desogestrel– también parecen eficaces. Sin embargo, debido al componente estrogénico y progestágeno, los AO reducen la tolerancia a la glucosa y aumentan la concentración de insulina.

En este trabajo, los autores compararon los efectos de dos AO con acetato de ciproterona o desogestrel como componentes progestágenos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. El estudio prospectivo se realizó en 36 adolescentes con SOP tratadas con uno de los preparados durante 12 meses.

### Materiales y métodos

Las pacientes tenían entre 14 y 19 años; presentaban manifestaciones clínicas que sugerían SOP e hiperandrogenismo bioquímicamente confirmado. En los últimos 12 meses habían presentado 6 menstruaciones o menos, fenómeno que denota anovulación crónica. El diagnóstico de SOP se basó en criterios de los *National Institutes of Child Health and Development* de los EE.UU., de 1990. Antes del estudio se efectuaron determinaciones hormonales para excluir hiperprolactinemia, enfermedad tiroidea y deficiencia de 21-hidroxilasa asociada con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica. También se excluyeron adoles-

centes con neoplasias secretoras de andrógenos y con diabetes; ninguna participante había recibido AO en los 6 meses anteriores al estudio. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y la relación entre circunferencia de cintura y cadera (CCC). El hirsutismo se valoró según los criterios de Ferriman-Gallway.

En todas las pacientes se determinó la concentración de testosterona total, testosterona libre, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona, SHBG, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), subfracciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, apolipoproteínas (A-I, A-II, B) y lipoproteína.

Las pacientes fueron sometidas a una prueba oral de tolerancia con 75 g de glucosa y se calcularon índices metabólicos según fórmulas matemáticas preestablecidas. La resistencia a la insulina se conoció mediante el modelo de la homeostasis (HOMA), mientras que la hiperinsulinemia se estimó a partir del valor delta del área bajo la curva de insulina (delta-ABCI). También se determinó la concentración de glucemia e insulina en ayunas. Se realizó ecografía abdominal para conocer la morfología y el volumen del útero y los ovarios.

Con posterioridad, las pacientes fueron asignadas aleatoriamente al grupo A: 0.15 mg de desogestrel más 0.030 mg de etinilestradiol (E2) por día (n = 18) o al grupo B: 2 mg de acetato de ciproterona más 0.035 mg de E2 por día (n = 18). El tratamiento se administró durante 21 días, a los que siguieron 7 días de reposo, durante un año. Al inicio, las características clínicas y la concentración de lípidos y andrógenos no fueron diferentes entre los grupos.

### Resultados

Antes del tratamiento, 4 pacientes presentaban hiperglucemia en ayunas pero ninguna mostraba intolerancia a la glucosa. El 58.3%, 27.7% y 13.8% tenían un CCC de menos de 0.80, de 0.80 a 0.85 o de más de 0.85, respectivamente. El cociente entre glucosa e insulina en ayunas se correlacionó negativamente con el CCC.

El índice HOMA y el delta-ABCI se asociaron en forma positiva con el CCC y el IMC. El índice de sensibilidad a insulina se relacionó negativamente con el CCC y el IMC, mientras que la primera y segunda fase de secreción de insulina se asociaron en forma positiva con el CCC. El índice HOMA y el delta-ABCI se correlacionaron positivamente con el puntaje de hirsutismo; el índice de sensibilidad de insulina mostró una asociación negativa con la testosterona y la testosterona libre; el cociente entre glucosa e insulina mostró una relación positiva con el nivel de SHBG.

La relación entre glucosa e insulina se correlacionó negativamente con el colesterol total, el colesterol asociado a LDL (LDLc), con la relación entre colesterol total/colesterol asociado a HDL (HDLc) y con el cociente LDLc/HDLc; en cambio se asoció en forma positiva con el HDLc. El índice de resistencia a insulina, el HOMA y la primera y segunda fase de secreción de insulina se relacionaron positivamente con el colesterol total, LDLc, colesterol total/HDLc y LDLc/HDLc. El delta-ABCI se correlacionó en forma positiva con el colesterol total/HDLc y con el LDLc/HDLc. No se observó ninguna relación entre los índices de metabolismo de carbohidratos y apolipoproteínas AI, AII, B, lipoproteínas y triglicéridos.

El IMC y el CCC se mantuvieron sin cambios durante el tratamiento, en los dos grupos de niñas y adolescentes con SOP. Después de un año de terapia, tres participantes presentaron hiperglucemia en ayunas, y otras tres, intolerancia a la glucosa.

Hacia el final del estudio, en ambos grupos se constató una disminución en el cociente entre glucemia e insulina en ayunas; sin embargo, la modificación sólo fue estadísticamente significativa en las que recibieron AO con acetato de ciproterona. El índice

HOMA se elevó sustancialmente en todas las participantes, mientras que el índice de sensibilidad a la insulina descendió en forma considerable sólo en aquellas tratadas con acetato de ciproterona. Empero, a los 12 meses de tratamiento no se observaron diferencias sustanciales en este parámetro entre las pacientes de ambos grupos. La secreción de insulina de primera y segunda fase aumentó sustancialmente sólo en las pacientes del grupo de AO con acetato de ciproterona y a los 12 meses de terapia, la diferencia fue estadísticamente significativa: sólo se constató un incremento importante en el delta-ABCI en mujeres que recibieron AO con acetato de ciproterona.

### Discusión

Los resultados de este estudio indican que la administración de los dos AO combinados (etinilestradiol más desogestrel o etinilestradiol más acetato de ciproterona) en pacientes jóvenes con SOP induce aumento de la resistencia a la insulina. El preparado que contiene acetato de ciproterona también ocasiona hiperinsulinemia. En términos del SOP, se observó que las dos combinaciones se asocian con mejoría de las irregularidades menstruales y con disminución del hirsutismo y de los niveles de andrógenos.

Las correlaciones observadas confirman la asociación entre la insulinemia y los niveles de andrógenos en adolescentes y mujeres con SOP. *In vitro*, la insulina estimula la producción ovárica de andrógenos. En los ovarios existen receptores de insulina, señalan los autores; sin embargo, los efectos también pueden deberse a la acción del factor I de crecimiento similar a la insulina que ocasiona hiperandrogenismo.

Los niveles de andrógenos disminuyen cuando las pacientes con SOP reciben tratamiento con drogas que reducen la concentración de insulina o que facilitan su acción, por ejemplo, los análogos de la somatostatina o la metformina. Asimismo, la administración de antiandrógenos mejora considerablemente la resistencia a la insulina en pacientes con SOP.

Hacia el final del estudio, el tratamiento de 12 meses se asoció con incremento sustancial de la resistencia a la insulina en todas las mujeres; sin embargo, el cociente entre glucosa e insulina en ayunas sólo disminuyó significativamente en las pacientes que recibieron acetato de ciproterona. Se observó que los índices que derivan de la prueba de sobrecarga por vía oral de tolerancia a la glucosa y los valores de insulina predicen mejor la sensibilidad a la hormona y su secreción que cuando sólo se aplican los valores en ayunas. Además, en opinión de algunos grupos, la prueba de sobrecarga por vía oral de tolerancia a la glucosa sería el mejor método y el más simple para estudiar mujeres con SOP en el ámbito ambulatorio, dado que brinda información relevante acerca de la resistencia a la insulina y de la intolerancia a la glucosa.

En esta oportunidad, el índice de sensibilidad a la insulina sólo descendió sustancialmente en pacientes que recibieron acetato de ciproterona. Por lo tanto, concluyen los autores, los AO mixtos son eficaces para normalizar las menstruaciones y para reducir el hirsutismo en pacientes con SOP; sin embargo, estos tratamientos ocasionan efectos negativos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, dado que incrementan la resistencia a la insulina. Empero, añaden, es posible que este efecto no tenga consecuencias clínicas importantes.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat049/06621002.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat049/06621002.htm)

## 2 - La Apoptosis Inducida por Drogas Disminuye Marcadamente en las Células Estromales Endometrióticas

Izawa M, Harada T, Deura I y colaboradores

Departments of Biosignaling, Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japón

[*Drug-Induced Apoptosis was Markedly Attenuated in Endometriotic Stromal Cells*]

**Human Reproduction** 21(3):600-604, Mar 2006

*Evaluación de la capacidad de las células endometrióticas para sobrevivir en las localizaciones ectópicas, mediante la inducción de apoptosis por drogas.*

La endometriosis consiste en la presencia de tejido endometrial en sitios diferentes de la cavidad uterina. El líquido peritoneal, que contiene varios factores locales, aumenta en volumen en las mujeres con esta enfermedad. Un grupo de expertos demostró un efecto estimulador directo de la fracción libre de células de las muestras de líquido peritoneal, obtenidas de pacientes con endometriosis, sobre la proliferación de las células endometriales normales, lo que sugiere que los factores del líquido peritoneal se encuentran involucrados en la progresión de la enfermedad.

Por otro lado, algunos estudios sugieren que las citoquinas podrían contribuir a la supervivencia de las células endometrióticas en localizaciones ectópicas. La supervivencia de estas células en el sitio ectópico también se investigó desde el punto de vista de la susceptibilidad de los tejidos endometrióticos a la apoptosis. Diversos estudios indican que la apoptosis espontánea de los tejidos endometriales ectópico y eutópico se encuentra alterada en las pacientes con endometriosis, lo que sugiere que la menor susceptibilidad del tejido endometrial a la apoptosis (supervivencia anormal) contribuye a la etiología o a la patogénesis de esta enfermedad.

El objetivo de este estudio consistió en investigar la naturaleza de la supervivencia anormal de las células endometrióticas en localizaciones ectópicas. Con este fin se evaluó la tasa relativa de apoptosis inducida por drogas en células estromales endometriales y endometrióticas aisladas. También se examinó el efecto del inhibidor de las caspasas sobre la apoptosis inducida por las drogas en las células.

### Materiales y métodos

Los tejidos endometriales fueron obtenidos del útero de mujeres premenopáusicas que fueron sometidas a histerectomía por miomas uterinos durante la fase proliferativa (n = 6) o secretoria (n = 5). La pared del quiste achocolatado de los ovarios de pacientes con endometriosis (n = 13) fue la fuente del tejido endometriótico, obtenido durante la fase folicular (n = 6) o lútea (n = 7). La fase del ciclo menstrual fue determinada mediante la medición de los niveles séricos de estradiol y progesterona y el examen histológico.

Se obtuvieron células estromales de tejido endometrial y endometriótico que fueron sometidas a un análisis inmunohistoquímico mediante anticuerpos contra la citoqueratina, la vimentina y el factor VIII, para confirmar la purificación de las células estromales (que fue > 98%). Luego, las células fueron tratadas con 0.5 o 1.0  $\mu\text{mol/l}$  de estaurosporina a intervalos adecuados. En los experimentos dirigidos a examinar el efecto del inhibidor de las caspasas ZVAD-fmk, las células fueron tratadas previamente con 30  $\mu\text{mol/l}$  de este inhibidor por una hora, antes de recibir estaurosporina, y luego fueron mantenidas en un medio acondicionado en presencia de ambos compuestos. Las células apoptóticas fueron valoradas morfológicamente mediante la



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

tinción con yoduro de propidio. Para evaluar la apoptosis temprana se examinó la exposición de fosfatidilserina en la superficie celular. Una vez inducida la apoptosis con estaurosporina, las células fueron coloreadas con una proteína fluorescente y luego examinadas con un microscopio ultravioleta. El número relativo de células positivas para la proteína fluorescente, expresado como el porcentaje de células, fue coloreado con yoduro de propidio. La fragmentación de ADN en una unidad nucleosómica se evaluó como un marcador bioquímico de la apoptosis.

Los datos fueron evaluados mediante un análisis de varianza, seguido de la prueba de Fisher. Se consideró estadísticamente significativa un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

A las 6 horas del tratamiento con 0.5 o 1.0  $\mu\text{mol/l}$  de estaurosporina, la fosfatidilserina –un marcador rápido de apoptosis– apareció en la superficie celular y más del 60% de las células endometriales se hicieron positivas para la proteína fluorescente. Este valor es mayor al de los fibroblastos (células control). Por el contrario, el porcentaje de células positivas para la proteína fluorescente fue  $< 30\%$  tras 6 horas de tratamiento con 1.0  $\mu\text{mol/l}$  de estaurosporina en las células endometriales.

En las células derivadas del endometrio normal, la fragmentación genómica del ADN en 180 pb, un marcador clásico de la fase tardía de apoptosis, fue claramente demostrada. Por el contrario, la fragmentación del ADN en respuesta a la estaurosporina disminuyó marcadamente en las células endometriales.

El tratamiento de estas células con 1.0  $\mu\text{mol/l}$  de estaurosporina por 15 horas disminuyó de manera sustancial el número de células viables. Más del 80% de las células endometriales murieron en respuesta a la estaurosporina, en tanto que aproximadamente 40% de las células endometriales sobrevivieron. La muerte celular en respuesta a la estaurosporina fue rescatada parcial, pero significativamente en presencia del inhibidor de las caspasas ZVAD-fmk.

El número relativo de células sobrevivientes derivadas del endometrio fue  $< 20\%$ . Los resultados obtenidos en las células de las fases proliferativa y secretoria fueron similares. Por el contrario, en los casos de endometriosis, el número relativo de células sobrevivientes fue significativamente mayor, en comparación con el de las células endometriales. Los resultados demuestran claramente que las células endometriales son menos susceptibles a la apoptosis inducida por drogas.

### Discusión

Según los autores, este estudio demostró por primera vez que las células estromales endometriales derivadas de los quistes achocolatados son resistentes a la apoptosis inducida por drogas, en comparación con las células endometriales eutópicas.

Dado que se confirmó que la muerte celular inducida por estaurosporina fue bloqueada parcialmente mediante la incubación con el inhibidor de las caspasas ZVAD-fmk, los autores sugieren que la cascada de las caspasas cumpliría un papel en el proceso de la muerte celular.

La susceptibilidad atenuada a la apoptosis inducida en las células estromales endometriales puede estar asociada a la supervivencia anormal en sitios ectópicos, en un medio probablemente desfavorable para la supervivencia. Según los autores, estos resultados indican que la apoptosis podría estar involucrada en la fisiopatología de la endometriosis, dado que este proceso es una de las alteraciones que aparece tanto en el endometrio eutópico como en el ectópico, de las mujeres con esta enfermedad.

Un grupo de expertos comunicó que el porcentaje de apoptosis en células endometriales desprendidas disminuyó en gran medida en las mujeres con endometriosis, lo que significa que el número de células sobrevivientes que ingresan a la cavidad peritoneal es mayor en las mujeres que presentan esta enfermedad. Por otra parte, las células endometriales de distintas pacientes pueden diferir en su capacidad de sobrevivir. Por ejemplo, los implantes peritoneales rojos tienen una actividad proliferativa mayor que la de las lesiones negras.

Algunos autores comunicaron cambios en la sensibilidad de las células endometriales de las pacientes con endometriosis, a la

apoptosis espontánea, ante la exposición al factor liberador de gonadotropinas (GnRH). Estos cambios pueden culminar con la disminución de la supervivencia y del crecimiento de estas células. Por otro lado, se demostró que el tratamiento de 30 días con anticonceptivos orales combinados impide la proliferación celular y estimula la apoptosis del tejido endometrial eutópico de las pacientes con endometriosis. Según los autores, los efectos de los tratamientos farmacológicos sobre la apoptosis inducida por estaurosporina, en las células endometriales, pueden constituir un sistema modelo *in vitro* útil para la investigación de futuras drogas.

Por último, concluyen que los hallazgos del presente estudio acerca de la atenuación de la apoptosis inducida por drogas en las células estromales endometriales pueden develar las características biológicas diferenciales de estas células. Además, sostienen que el estudio de las bases moleculares de estos mecanismos aportará datos para la comprensión de la fisiopatología de la endometriosis.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06605004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06605004.htm)

## 3 - Pruebas para el Diagnóstico de Papilomavirus Humano en el Tamizaje de Cáncer Cervical

Brink A, Snijders PJ, Meijer CL y colaboradores

Department of Pathology, VU University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos

[HPV Testing in Cervical Screening]

**Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology** 20(2):253-266, Abr 2006

*En situaciones particulares, el estudio virológico para la identificación del virus papiloma humano podría reemplazar a la citología.*

La neoplasia intraepitelial cervical (*cervical intraepithelial neoplasia* [CIN]) que alberga papilomavirus humano de alto riesgo (*high risk human papillomavirus* [hrHPV]) se considera una lesión precursora del cáncer cervical. Además, se acepta que la persistencia de la infección es un requisito para la progresión de CIN a cáncer, de allí la importancia de las pruebas diagnósticas empleadas en la detección sistemática de HPV, cuya aplicabilidad y rendimiento se revisan en este artículo.

### Pruebas para hrHPV actualmente en uso

Los estudios más utilizados incluyen el equipo comercial Hybrid Capture 2 (hc2) y los métodos que aplican la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]). El primero detecta 13 tipos de hrHPV genital, mientras que los segundos utilizan cebadores establecidos por consenso que permiten amplificar un amplio espectro de serotipos de HPV.

### Pruebas de HPV como herramienta complementaria a la citología cervical

La citología (extendido de Papanicolaou [Pap]) aún es el paso esencial en el algoritmo de rastreo del cáncer cervical: los protocolos se basan en su capacidad para detectar lesiones que se consideran precursoras de este tipo de cáncer, dado que el diagnóstico precoz de estas lesiones permite un tratamiento eficaz, con efectos adversos mínimos. Sin embargo, la citología no se asocia con sensibilidad y especificidad óptimas, por lo que pueden «perderse» CIN de alto grado o derivarse innecesariamente para estudios más complejos.

Debido a que la persistencia de la infección es esencial para la progresión a CIN de alto grado y a cáncer cervical, se sugirió utilizar métodos de identificación de HPV en combinación con la

citología para mejorar el rendimiento diagnóstico de los algoritmos de rastreo.

La mayor incidencia de infección por HPV aparece en mujeres de 20 a 25 años y casi todas estas infecciones desaparecen en forma espontánea. Se considera que transcurren aproximadamente 8 años entre la infección y la aparición de una lesión invasiva, de manera tal que el rastreo debería comenzar después de los 30 años. Empero, en poblaciones en las cuales la primoinfección aparece antes, la pesquisa también debería iniciarse más tempranamente.

#### **Pruebas de hrHPV como control de calidad en tamizaje primario**

La citología cervical se asocia con un elevado índice de falsos negativos; cuando los preparados se vuelven a evaluar, en muchos de los estudios considerados erróneamente negativos se constata hrHPV. Además, casi todos los extendidos revisados de mujeres que luego presentaron cáncer de cuello de útero fueron positivos para hrHPV. Las pacientes con citología anormal y resultado virológico positivo muestran un riesgo particularmente elevado de presentar lesiones CIN3 o carcinoma cervical, una situación que sugiere que la combinación de ambos procedimientos diagnósticos, en el contexto del rastreo, aumenta de manera considerable la sensibilidad.

Los adenocarcinomas y las lesiones precursoras (carcinomas de células escamosas) casi siempre son hrHPV positivas. En general, estas neoplasias pasan inadvertidas con la citología y, por lo tanto, el estudio viral asume una importancia diagnóstica fundamental en su detección. Según los autores, las mujeres hrHPV positivas deberían ser evaluadas anualmente y, cuando se detectan alteraciones citológicas, deben ser derivadas para colposcopia. Cuando la citología permanece normal, con persistencia del virus durante 2 años, la biopsia dirigida por colposcopia parecería ser el abordaje apropiado. En ocasiones, estaría indicado el legrado endocervical.

#### **Búsqueda de hrHPV en el tratamiento de mujeres con extendidos citológicamente dudosos**

Según los sistemas de clasificación holandés y europeo, la discariosis leve y en el límite se comporta como la lesión de células escamosas atípicas de significado incierto. Además, según el sistema Bethesda 2001, esta lesión no excluye lesión intraepitelial escamosa de alto grado y neoplasia intraepitelial escamosa de bajo grado.

Las mujeres con discariosis leve y hrHPV positivo muestran mayor riesgo de presentar CIN3 subyacente o incipiente; en cambio, esta probabilidad es mínima en pacientes con lesiones hrHPV negativas. Por lo tanto, según los expertos, en el primer caso, las pacientes deberían ser derivadas a un especialista o el estudio debería repetirse a los 6 meses. En mujeres con lesiones HPV negativas se reduce notoriamente el número de pruebas, dado que no se requiere ningún otro análisis hasta pasados 3 a 5 años, un abordaje beneficioso en términos de costo y eficacia.

#### **Estudio de hrHPV en el tratamiento de mujeres con CIN de alto grado**

En la mayoría de los países de Europa y en los EE.UU., las mujeres tratadas por CIN de alto grado son sometidas a una nueva citología a los 6, 12 y 24 meses. La evaluación se suspende cuando se obtienen 3 estudios normales seguidos en el transcurso de los 2 años posteriores al último extendido patológico. Sin embargo, señalan los expertos, la cantidad de estudios podría reducirse sustancialmente si la citología se combina con búsqueda viral, una asociación que tiene elevada sensibilidad y valor predictivo negativo para CIN3 y cáncer cervical. Además, diversos estudios mostraron que esta estrategia es superior en comparación con otras alternativas de seguimiento.

#### **hrHPV y rastreo de cáncer cervical**

Idealmente, cualquier ensayo que se utilice debería ser capaz de identificar los 15 serotipos virales asociados con más frecuencia al cáncer (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 y 73). Asimismo, cada vez hay más indicios de que además

de rastrear el virus es importante determinar cuál es su genotipo, dado que algunos serotipos parecen conferir un riesgo particularmente elevado de CIN de alto grado y de carcinoma cervical.

#### **Tipo de HPV y riesgo de lesiones cervicales de alto grado**

El estudio POBASCAM analizó la relación entre tipo de HPV y citología en un amplio grupo de mujeres con lesiones CIN2 o más graves, histológicamente confirmadas. En ellas, los HPV16 y 33 fueron los más frecuentes; asimismo, se constató una distribución particular de HPV según el estadio del carcinoma: los carcinomas de células escamosas tuvieron una frecuencia significativamente más alta de HPV16 y una incidencia algo mayor de HPV18 respecto de la mucosa citológicamente normal. En cambio, en adenocarcinoma y en adenocarcinoma *in situ* (ACIS) se observó una elevada prevalencia de HPV18 y algo menor de HPV16. Las infecciones por HPV18 pueden asociarse con progresión rápida de las lesiones y con ausencia de la fase intermedia (discariosis); asimismo, esta cepa puede inducir un efecto citopatológico en el canal endocervical que puede pasar desapercibido en el examen citológico hasta que surge CIN3/ACIS.

Existen factores virales y del huésped que pueden explicar la mayor frecuencia de ciertos serotipos en carcinomas cervicales de alto grado. Entre los primeros cabe mencionar la capacidad innata de ciertos agentes para persistir en el organismo; algunos se transforman rápidamente como consecuencia de la alteración en la expresión de oncogenes virales E6 y E7. Entre los factores del huésped, señalan los autores, los antígenos de histocompatibilidad clase II podrían predisponer a mayor susceptibilidad a infección por ciertos hrHPV.

Sin duda, afirman los expertos, las mujeres con infección por HPV16 o 18 deben ser evaluadas a intervalos más cortos, aun en presencia de extendidos citológicos normales. El HPV18 es causa de lesiones graves que surgen en células epiteliales columnares. Debido a que estas lesiones se ubican en la porción endocervical son difíciles de detectar sólo con citología y, en ocasiones, debe efectuarse legrado endocervical.

#### **Tipificación del HPV después del tratamiento de lesión CIN3**

Por lo general no es necesario el estudio genético y es suficiente determinar la presencia o ausencia del virus. Sólo en ocasiones el análisis del serotipo puede tener alguna ventaja o valor pronóstico: por ejemplo, la detección del mismo tipo de virus en la muestra que se obtiene después del tratamiento y en la lesión CIN3 primaria podría indicar infección recurrente o imposibilidad de depuración de la infección. Por su parte, el HPV16 confiere el mayor riesgo de CIN3/carcinoma cervical.

#### **Estudio de hrHPV en muestras vaginales tomadas por la paciente, en mujeres que no responden a los programas de pesquisa**

Los estudios de población estimaron que el índice de cumplimiento en los programas de rastreo no es óptimo: por ejemplo, en los Países Bajos, en el Reino Unido y en los países escandinavos, el 30% de las mujeres invitadas no participa. Por este motivo, se supuso que la recolección de material vaginal en el hogar podría ser una alternativa para aumentar el índice de respuesta. No obstante, estas muestras no son adecuadas para estudio citológico y sólo pueden utilizarse para determinar el estado viral, por PCR o hc2. Por lo tanto, este procedimiento podría, de alguna manera, aumentar la eficacia de la pesquisa de cáncer de endometrio.

#### **¿El estudio de hrHPV puede reemplazar a la citología?**

Algunos estudios sugirieron que los resultados de una prueba objetiva de hrHPV son mucho mejores que los datos subjetivos que se obtienen con la citopatología. Sin embargo, también es cierto que una minoría de CIN de alto grado pasa inadvertida en el



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

contexto del estudio virológico. Aun así, se considera que el índice de resultados falsos negativos en relación con el análisis de hrHPV es inferior que con la citología. Otro problema se asocia con el valor predictivo positivo subóptimo del análisis viral en las lesiones CIN de alto grado.

#### Consideraciones acerca de la sensibilidad y especificidad de las pruebas para detectar hrHPV

Para que el estudio viral reemplace a la citología, el primero debería asociarse con una sensibilidad cercana al 100%, de manera tal que no se «pierdan» lesiones CIN de alto grado y cáncer cervical. Ninguno de los ensayos disponibles en la actualidad tiene una sensibilidad tan alta y se estima que aproximadamente el 1% de estas lesiones puede pasar desapercibida. La región viral E6/E7 del genoma del virus es necesaria para la transformación celular, por lo tanto se prefiere cualquier sistema con capacidad de detección de esta secuencia.

En términos de especificidad, cualquier análisis debería poder identificar con precisión las mujeres con lesiones de alto grado o con mayor riesgo de presentarlas; además deberían dar resultados negativos en aquellas pacientes sin riesgo. Por lo tanto, cuando se consideran los diversos procedimientos se requiere un equilibrio muy exacto entre la sensibilidad analítica y la especificidad clínica. La mayoría de los sistemas cuentan con la primera de estas virtudes, de manera tal que la posibilidad de que se «pierdan» lesiones de alto grado es baja; sin embargo, también identifican infecciones transitorias por HPV, irrelevantes desde el punto de vista clínico. Por ende, si se reemplaza la citología por el estudio virológico es posible que se incremente innecesariamente el número de derivaciones y de nuevos estudios.

Algunas alternativas podrían ayudar a disminuir esta complicación: por ejemplo, la determinación de la carga viral y el análisis de ARN mensajero del virus. De hecho, los métodos actuales de detección del ADN del hrHPV no son útiles para distinguir infecciones activas, persistentes o progresivas de aquellas que se encuentran en regresión. En estas últimas, el virus también puede persistir en células apoptóticas o en restos celulares. En cambio, la transcripción de los oncogenes virales E6 y E7, esenciales para el proceso de transformación de las células infectadas, es un hallazgo patogénico de infección activa, persistente y progresiva. En las células transformadas, las proteínas E6 y E7 comprometen el ciclo celular al interactuar con p53 y pRb, respectivamente. Por lo tanto, el análisis transcripcional de E6/E7 podría ser de gran valor para clasificar el riesgo en pacientes con infección por hrHPV. La positividad de ARN mensajero se asocia con un riesgo relativo de 70 de aparición de CIN de alto grado y parece relacionarse con persistencia de la infección, un requisito para la progresión a cáncer cervical y a lesiones precursoras. Por el momento, sólo se dispone de equipos comerciales para la detección de ARN mensajero de 5 serotipos de HPV: 16, 18, 31, 33 y 45.

#### Algoritmos posibles para reemplazar la citología por el estudio de hrHPV

En caso de que se adopte esta modalidad de pesquisa, cualquier prueba de hrHPV debería ser suficientemente sensible para poder identificar a todas las mujeres con riesgo de presentar lesiones cervicales de alto grado y con especificidad suficiente para evitar derivaciones y repeticiones innecesarias de estudios. Aunque, por el momento, ningún estudio viral reúne estas propiedades, cada vez hay más indicios de que las pruebas para hrHPV representan un mejor abordaje de rastreo que la citología. De hecho, la información en conjunto parece indicar que si las pacientes no son portadoras del virus (cuando se aplica una prueba sensible), no es necesario ningún otro estudio hasta 5 años después, debido a que la probabilidad de que presenten una lesión CIN3 o más grave es muy reducida. La desventaja principal de esta opción es que pueden detectarse pacientes con infec-

ción transitoria; aun así deberán ser sometidas a estudio citológico o colposcópico. La determinación del genotipo viral es un punto que merece consideración especial: posiblemente las pacientes infectadas por HPV16 o 18 deban ser derivadas a un especialista.

En conclusión, la búsqueda de hrHPV es una herramienta útil en estudios de población para rastrear cáncer de cuello de útero; también ayuda en mujeres con citología confusa y para evaluar la terapia en pacientes con lesiones CIN de alto grado. Las mujeres infectadas por HPV16 o HPV18 requieren un seguimiento particular porque estos serotipos acompañan mayor riesgo de progresión a cáncer. El legrado uterino es necesario en pacientes con infección por HPV18 y citología normal, porque estas mujeres tienen mayor probabilidad de presentar lesiones glandulares de alto grado que pueden pasar inadvertidas con la citología.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06620006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06620006.htm)

## 4 - Implementación de la Laparoscopia Avanzada en la Práctica Ginecológica Diaria: Dificultades y Soluciones

Kolkman W, Wolterbeek R y Jansen

Department of Gynecology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

[Implementation of Advanced Laparoscopy into Daily Gynecologic Practice: Difficulties and Solutions]

Journal of Minimally Invasive Gynecology 13(1):4-9, Ene 2006

*Evaluación del estado actual de la laparoscopia e identificación de los factores que dificultan su implementación.*

La cirugía mínimamente invasiva es una técnica que aporta múltiples beneficios, dado que se obtienen mejores resultados a nivel cosmético, menor dolor posoperatorio, estadías hospitalarias más breves y recuperación posquirúrgica más rápida. Sin embargo, la introducción de los procedimientos de cirugía laparoscópica avanzada a la práctica general ha sido lenta.

El propósito del presente estudio consistió en evaluar el estado actual de la laparoscopia en la práctica ginecológica general para identificar los factores que dificultan su implementación y encontrar la solución que permita aplicar este tipo de cirugía en la práctica diaria.


#### Materiales y métodos

Ciento cincuenta y un ginecólogos que habían finalizado la residencia en los años 1998-2002 y que se encontraban registrados en la Sociedad Holandesa de Obstetras y Ginecólogos (NVOG) recibieron un cuestionario que permitía evaluar datos demográficos personales y de la práctica, la experiencia adquirida durante la residencia, el entrenamiento con simulador, el interés y desempeño en la laparoscopia, su capacidad laparoscópica actual y los factores que afectaran la implementación de esta técnica en la práctica ginecológica actual.

Los especialistas fueron agrupados según el tipo de práctica que realizaban en ese momento (medicina materno-fetal, oncología ginecológica, infertilidad, ginecología general o alguna combinación de las anteriores) o según la clínica en la que se desempeñaban (hospitales escuela universitarios [HEU], hospitales escuela no universitarios [HE no U] y hospitales [H]).

Mediante las pautas de la NVOG y del *Royal College of Obstetricians and Gynecologists 2001* se clasificaron los procedimientos laparoscópicos (niveles 1 a 3).

La residencia de ginecología en los Países Bajos cuenta con normas curriculares para el entrenamiento de los residentes que contienen los procedimientos laparoscópicos que los profesionales

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

deberían dominar y que son esenciales para la graduación (NVOG, 2003): laparoscopia diagnóstica, esterilización, embarazo ectópico, liberación de adherencias, anexectomía, quistectomía y sutura laparoscópica intracorpórea. Se empleó una escala Likert (EL) para que los participantes expresaran su conformidad o desacuerdo: 1 (incómodo)-5 (muy cómodo), 1 (no interesado)-5 (muy interesado) o 1 (sin importancia)-5 (muy importante).

La información fue analizada mediante la prueba de la t, la de chi cuadrado y un análisis de regresión logística. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

## Resultados

De un total de 151 ginecólogos respondieron 124 (82%); 46 (37%) del sexo masculino y 78 (63%) del sexo femenino. La media de edad fue de 39 años (32 a 47 años). Treinta y dos participantes (26%) trabajaban en un HEU (27% mujeres, 18% hombres), 51 (41%) en un HE no U (42% mujeres, 43% hombres) y 41 (33%) en un H (31% mujeres, 39% hombres). No se halló una diferencia significativa entre el sexo y el tipo de clínica, entre el grupo que respondió el cuestionario y el que no lo hizo ( $n = 27$ ) o en el sexo de los participantes dentro de las distintas subespecialidades.

De los participantes que respondieron el cuestionario, 12 ginecólogos (10%) se subespecializaban en medicina materno-fetal y trabajaban en un HEU. Puesto que no practicaban laparoscopia ginecológica en su clínica fueron excluidos de los análisis siguientes. El resto de los ginecólogos interesados en medicina materno-fetal trabajaban como generalistas en un HE no U, pero como realizaban cirugías laparoscópicas no se los excluyó del análisis. En total, se evaluaron las respuestas de 112 participantes.

De los que respondieron, 95% (106/112) estaban interesados en realizar procedimientos laparoscópicos (EL: media 4.20, mediana 4). Cuando se les solicitó que le otorgaran un puntaje a su interés en esta técnica según la EL, los hombres ( $n = 42$ ; EL: media 4.41, mediana 5) se ubicaron en un nivel significativamente más alto ( $p = 0.03$ ) que las mujeres ( $n = 70$ ; EL: media 4.07, mediana 4). Al ser interrogados acerca de si la residencia los había entrenado adecuadamente para realizar procedimientos laparoscópicos en la clínica en la que trabajaban, el 73% de los participantes (79/109) respondió haber recibido un entrenamiento adecuado como para efectuar los procedimientos laparoscópicos básicos requeridos para la graduación; sin embargo, el 82% (82/100) no se consideraba adecuadamente entrenado para realizarlos en su práctica ginecológica habitual. La insuficiente cantidad de casos durante la residencia (EL: mediana 4), la imposibilidad de operar como primer cirujano en los HEU (EL: mediana 4) o en los HE no U (EL: mediana 3), la falta de un simulador de entrenamiento (EL: mediana 3), de pacientes adecuados (EL: mediana 3) y de interés del docente quirúrgico (EL: mediana 3) fueron los factores que con mayor frecuencia influyeron en la falta de capacidad para realizar cirugía laparoscópica al finalizar la residencia.

El 94% de los participantes (102/108) consideraron importante para su desempeño en el quirófano el entrenamiento en laparoscopia mediante un simulador (EL: media 3.89, mediana 4). El 65% de los especialistas que respondieron el cuestionario (70/107) no tenía la posibilidad de entrenarse en laparoscopia mediante un simulador en la clínica en la que trabajaban. Veintitrés participantes (23/35, 66%) pudieron entrenarse pero no lo hicieron (incluido 1 que tenía acceso a un simulador de realidad virtual). Sólo 1 de los especialistas se entrenaba una vez al mes (3%), 4 cada 6 meses (11%) y 6 una vez al año (17%). No se halló una diferencia significativa ( $p = 0.47$ ) entre las distintas instituciones en cuanto al número estimado de procedimientos laparoscópicos que los participantes realizaron individualmente por año. De los que respondieron, el 16% (17/107) realizó una media de 1 a 20 procedimientos laparoscópicos por año, el 54% (58/107) de 21 a 50, el 26% (28/107) de 51 a 100 y el 4% (4/107) más de 100 procedimientos.

Se les solicitó a los participantes que calificaran su competencia según el tipo de procedimiento laparoscópico al interrogarlos acerca de la comodidad que sentían al realizarlo en su clínica. Los hom-

bres consideraron tener una competencia para realizar procedimientos laparoscópicos significativamente mayor para la quistectomía ( $p = 0.04$ ), anexectomía ( $p = 0.02$ ), salpingostomía ( $p = 0.03$ ) e hysterectomía laparoscópica supravaginal ( $p = 0.02$ ) de nivel 2, y para la liberación de adherencias ( $p = 0.005$ ) y la miomectomía ( $p = 0.007$ ) de nivel 3.

El tiempo quirúrgico prolongado (65%), la falta de dedicación a la laparoscopia durante la residencia (59%), la ausencia de equipamiento adecuado (45%) y los problemas de presupuesto en las clínicas y en las finanzas del sistema de salud de los Países Bajos (42%) fueron considerados los factores de mayor influencia en la implementación de la laparoscopia en dicho país.

Entre los participantes, la laparoscopia fue considerada un «pasatiempo» por un pequeño grupo de ginecólogos (28%), refirieron que la compensación económica de estos procedimientos era muy escasa (26%), que no había pruebas que condicionaran la realización de este procedimiento (12%), que la interferencia de la cobertura en salud era un factor limitante (11%) y que no había indicación para el abordaje mínimamente invasivo (4%).

Sólo el 9% de los especialistas (8/92) manifestó haber alcanzado un nivel avanzado de competencia en los procedimientos laparoscópicos. El 63% (58/92) consideró que la mejor forma de alcanzar un nivel avanzado, luego de haber finalizado la residencia, consistía en contratar un ginecólogo laparoscopista experto para que le enseñara en su propia clínica. Otros propusieron la práctica independiente de los nuevos procedimientos con la consiguiente formación autodidacta en el quirófano (51%, 47/92), el aprendizaje mediante cursos y congresos (49%, 45/92) o practicar lo aprendido en un simulador (41%, 38/92). Como medios para mejorar la implementación, el 12% (11/92) prefirió un sistema de derivación y el 8% (7/92), un programa de pasantías. La mayoría de los participantes realizaba los procedimientos laparoscópicos básicos tal como le fueron enseñados durante la residencia (entre el 84% y el 100%).

Uno de los objetivos del presente estudio consistió en identificar a aquellos ginecólogos que estaban interesados en realizar procedimientos laparoscópicos avanzados pero que no los practicaban en su establecimiento en la actualidad. Un número significativamente mayor de hombres ( $p = 0.03$ ) y de ginecólogos especializados en infertilidad ( $p < 0.001$ ) estuvo interesado en realizar este tipo de procedimientos y mostró un interés significativamente mayor en la salpingostomía laparoscópica ( $p = 0.06$ ) que el resto de los especialistas. Los ginecólogos generales mostraron más interés en practicar la sacropexia laparoscópica que los especializados en infertilidad ( $p = 0.017$ ). Las mujeres se manifestaron significativamente menos interesadas en practicar la hysterectomía supravaginal laparoscópica ( $p = 0.035$ ) y la sacropexia ( $p = 0.04$ ), en comparación con los hombres. Un número significativamente mayor de oncólogos ginecológicos realizaban la hysterectomía vaginal laparoscópicamente asistida, en comparación con los otros ginecólogos ( $p = 0.01$ ).

## Discusión

Los autores del presente estudio sostienen que la implementación de la laparoscopia en la práctica diaria constituye un problema que compete a varios países y especialidades clínicas. Puesto que es una técnica quirúrgica relativamente nueva, la generación más joven de ginecólogos se ha enfrentado a las dificultades de implementación en su programa de residencia y en su práctica ginecológica habitual.

Este estudio mostró que durante la residencia se obtiene entrenamiento en los procedimientos laparoscópicos básicos, pero que esto no sucede con las técnicas avanzadas. Se observó que algunos cirujanos no están interesados en incorporar procedimientos laparoscópicos avanzados a su práctica: el 10% prefería continuar con cirugías a cielo abierto en lugar de adquirir entrenamiento en cirugía mínimamente invasiva. De los cirujanos que se mostraron interesados, muchos aún no han completado la curva de aprendizaje, por lo que los procedimientos quirúrgicos se excluyen del programa de formación de los residentes. Según los autores, debido a la lentitud en la implementación de la laparoscopia, no sería posible incorporar las técnicas avanzadas a las pautas curriculares para el entrenamiento de los residentes. La falta de

entrenamiento en la práctica laparoscópica de los residentes superiores no se debe a su desinterés sino a que ciertos procedimientos no fueron realizados en los hospitales escuela debido al insuficiente número de casos, lo que indica que la implementación de la laparoscopia es escasa. Por otro lado, la imposibilidad de desempeñarse como primer cirujano durante la residencia es más marcada en los HEU que en los HE no U. Según los autores, esto podría deberse al nivel más alto de dificultad de los casos en los hospitales universitarios. Sin embargo, esto constituye una causa importante de la falta de entrenamiento en ambos tipos de hospitales escuela. Otras causas son la disminución del número de casos que requieren cirugía mayor en ginecología y el aumento de la cantidad de ginecólogos.

El tiempo quirúrgico insuficiente y lo prolongado de los procedimientos laparoscópicos se consideran las causas más importantes de la lentitud en la implementación. El tiempo quirúrgico y la falta de formación en laparoscopia durante la residencia están relacionados, debido a que el entrenamiento laparoscópico insuficiente conduce a la prolongación del tiempo quirúrgico.

La falta de equipamiento adecuado en los Países Bajos en parte se debe a un problema de presupuesto, por ello los autores proponen adquirirlo mediante la asociación entre varias especialidades quirúrgicas que apliquen la laparoscopia. Los expertos concluyen que para mejorar la implementación de la laparoscopia en la práctica ginecológica diaria es necesario optimizar el entrenamiento de los residentes y prepararlos para que puedan realizar los procedimientos más avanzados. Además, destacan la importancia de continuar la formación en la práctica diaria, mediante la incorporación de un ginecólogo experto en técnicas laparoscópicas avanzadas que enseñe los procedimientos en el quirófano. Por último, sostienen que se debería mejorar el entrenamiento de los docentes, para optimizar la formación de los residentes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06620007.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06620007.htm)

## 5 - Efectos de la Terapia de Reemplazo Hormonal sobre los Niveles Séricos de Homocisteína y de Proteína C-Reactiva en Mujeres Posmenopáusicas

Kiran H, Kiran G y Çetin MT

Prof. Dr. M. Turan Cetin Women Health and IVF Center, Adana; Department of Obstetrics and Gynecology, KSU Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, Turquía

[Effects of Hormone Replacement Therapy on Serum Homocysteine and C-Reactive Protein Levels in Postmenopausal Women]

Journal of the Turkish German Gynecological Association 7(1):18-23, Mar 2006

*La tibolona o la terapia mixta con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona no tiene efectos relevantes sobre los niveles séricos de homocisteína o de proteína C-reactiva.*

En los países desarrollados, la enfermedad cardiovascular representa la principal causa de morbilidad y mortalidad. Luego de la menopausia, la frecuencia de enfermedad coronaria aumenta considerablemente. Aunque varios estudios epidemiológicos sugirieron que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) podría asociarse con un efecto cardioprotector, un amplio trabajo clínico aleatorizado –Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)– mostró que este tipo de tratamiento no se asocia con efectos cardíacos favorables.

La homocisteína es un metabolito de la metionina. Desde hace tiempo, la hiperhomocisteinemia representa un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular, de accidente

cerebrovascular y de enfermedad vascular periférica. Asimismo, se observó que los niveles de homocisteína suelen ser más altos en mujeres posmenopáusicas y que diversos trastornos genéticos (por ejemplo, la deficiencia de la metilentetrahidrofolato reductasa) o las deficiencias nutricionales (de folato o de vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) pueden comprometer el metabolismo de la homocisteína y ocasionar hiperhomocisteinemia. En este contexto, algunos trabajos clínicos sugirieron que la TRH podría disminuir los niveles de homocisteína en sangre; así, el posible efecto beneficioso de la terapia hormonal podría atribuirse en parte a su acción sobre este metabolito.

Por su parte, la proteína C-reactiva (PCR) es un marcador de inflamación que predice fuertemente eventos cardiovasculares en sujetos de ambos sexos. Se observó que la TRH puede elevar la concentración de PCR y este fenómeno explicaría, en cierta medida, la mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos en mujeres que reciben esta terapia. Posiblemente, la mayor concentración de PCR se acompañe de acción trombótica y aumento de la inestabilidad de la placa.

La tibolona es un esteroide sintético con actividad estrogénica, progestacional y androgénica que se utiliza en mujeres posmenopáusicas por su efecto favorable sobre los síntomas climatericos, mejora la libido y se asocia con acción beneficiosa sobre el hueso y los parámetros lipídicos. Sin embargo, la información en relación con los efectos de tibolona sobre la homocisteína y la PCR es escasa. En este trabajo, los autores analizaron la acción de la tibolona sobre estos parámetros en comparación con los efectos de la TRH con estrógenos equinos conjugados (EEC) más acetato de medroxiprogesterona (MPA), cuyos efectos sobre los marcadores también son discutibles.

### Material y métodos

El estudio abarcó 62 mujeres posmenopáusicas sanas con útero intacto. Las participantes tenían entre 40 y 62 años, llevaban al menos 6 meses de amenorrea y tenían una concentración de hormona foliculoestimulante de más de 30 mUI/ml. Ninguna de las mujeres había recibido TRH en los 3 meses previos al estudio; tampoco estaban tratadas con drogas hipolipemiantes, antihipertensivas, vitaminas B<sub>6</sub> o B<sub>12</sub> o suplementos de folato. Fueron excluidas las mujeres sometidas a ooforectomía bilateral, con sangrado vaginal no diagnosticado, antecedente de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, tromboembólica, hepática o renal.

Las 62 participantes fueron asignadas a tres grupos: 25 recibieron tibolona oral en dosis de 2.5 mg por día; 24 fueron tratadas con 0.625 mg diarios de EEC más 2.5 mg por día de MPA durante 6 meses, mientras que a las 13 restantes no se les indicó ningún tipo de terapia. Se tomaron muestras de sangre para determinación de niveles de homocisteína (inmunoensayo de polarización por fluorescencia) y de PCR (inmunonefelometría de alta resolución).

### Resultados

Cinco mujeres abandonaron prematuramente la investigación: dos de las asignadas a EEC más MPA presentaron sangrado vaginal y mastalgia y una de las tratadas con tibolona tuvo sangrado vaginal. Las restantes abandonaron el protocolo por motivos no relacionados con la droga. Las características clínicas y de laboratorio iniciales fueron semejantes en todas las pacientes; no se registraron diferencias significativas en la concentración de homocisteína o de PCR entre los grupos.

Hacia el final del estudio, ninguno de los tratamientos activos acompañó modificaciones sustanciales en los niveles de homocisteína (tibolona,  $p = 0.29$ ; EEC más MPA,  $p = 0.68$ ). La tibolona tampoco indujo cambios en la concentración de PCR ( $p = 0.85$ ). En cambio, los EEC más MPA se asociaron con una elevación de 105.7% en los niveles de este marcador ( $p = 0.017$ ). La homocisteína y la PCR no se modificaron en el grupo placebo ( $p = 0.10$  y  $p = 0.99$ , respectivamente).

### Discusión

La tibolona, administrada durante 6 meses, no indujo cambios en los niveles de homocisteína, resultados que coinciden con otras investigaciones. Según los expertos, la tibolona tiene una activi-

dad estrogénica de aproximadamente 1/50 respecto de la del etinilestradiol y una acción progestacional de aproximadamente 1/8 de la noretisterona; asimismo tiene un tercio de potencia androgénica en comparación con esta última. Diversos estudios sugirieron que los estrógenos, cuando se utilizan en forma aislada, se asocian con una reducción de los niveles de homocisteína en sangre. Sin embargo, su administración en combinación con noretisterona anularía este efecto.

 Información adicional en [www.siiisalud.com/dato/dat049/06623002.htm](http://www.siiisalud.com/dato/dat049/06623002.htm)

## 6 - Factores Predictivos de Fracaso del Tratamiento con Metotrexato en el Embarazo Ectópico

*Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B y colaboradores*

Department of Obstetrics and Gynecology, SSK Ankara Maternity and Women's Health Teaching Hospital, Kocaeli University School of Medicine, Ankara, Turquía

*[Predictors of Methotrexate Treatment Failure in Ectopic Pregnancy]*

*Journal of Reproductive Medicine* 51(2):87-93, Feb 2006

*Los hallazgos ultrasonográficos y el nivel de la subunidad beta de gonadotropina coriónica humana al primer y al tercer día del tratamiento con metotrexato son parámetros cruciales para decidir la conducta a seguir en el embarazo ectópico.*

Actualmente se dispone de modelos precisos para diagnosticar el embarazo ectópico, los cuales suelen considerar los factores de riesgo, los síntomas típicos y la concentración de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin* [beta-hCG]) y de progesterona. El diagnóstico precoz de embarazo ectópico permite adoptar estrategias terapéuticas conservadoras como la salpingostomía laparoscópica y la terapia con metotrexato (MTX). Sin embargo, el 10% a 20% de los embarazos persiste a pesar de estos tratamientos y el fracaso de la terapia puede asociarse con ruptura tubárica.

Uno de los esquemas con MTX consiste en administrar la droga en dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular. Este régimen es uno de los que más se utiliza por su simpleza y fácil aplicabilidad, tanto para la paciente como para el profesional. No obstante, la ruptura tubárica después del tratamiento clínico en el ámbito ambulatorio puede ocasionar problemas graves; de hecho, la complicación puede hacer peligrar la vida de la paciente y debe haber un equipo disponible para intervenir en todo momento.

La paciente debe ser transferida de inmediato a un centro donde pueda ser operada ante la menor sospecha de ruptura. La cirugía laparoscópica se prolonga más cuando hay sangre en el abdomen y la inestabilidad hemodinámica puede obligar a efectuar transfusiones, complicaciones que luego pueden ocasionar problemas clínicos y legales.

Por ello es de máxima importancia identificar por adelantado a aquellas mujeres con mayor riesgo de no responder de manera satisfactoria al tratamiento con una única dosis de MTX, para poder adoptar otros protocolos de terapia. Un saco gestacional de más de 3.5 cm, la motilidad cardíaca del embrión, la presencia del saco vitelino, el antecedente de un embarazo ectópico y un punto de corte de beta-hCG de 1 000 a 4 000 en el momento de la inyección de MTX (día 1) parecen asociarse con mayor probabilidad de fracaso terapéutico.

En este estudio, los autores determinaron los factores predictivos de falta de respuesta a la administración de una dosis de MTX. Además, evaluaron los elementos mencionados y la concentración de beta-hCG al primer y al tercer día, para poder establecer la respuesta temprana del tejido trofoblástico ectópico a la tera-

pia, un parámetro que no se analizó en profundidad en estudios anteriores. Todos estos factores fueron incorporados en un sistema simple de puntuación que podría ayudar a decidir qué pacientes son mejores candidatas a recibir una única dosis de MTX y quiénes muestran más riesgo de presentar ruptura tubárica durante el seguimiento.

### Materiales y métodos

Entre 2003 y 2004 se efectuó un estudio de seguimiento longitudinal. El diagnóstico de embarazo ectópico se basó en la cuantificación de beta-hCG, los hallazgos de la ultrasonografía transvaginal, las muestras de endometrio y los niveles de progesterona. Cuando la concentración inicial de beta-hCG fue igual a 2 000 mUI/ml se realizó ecografía transvaginal: el diagnóstico se confirmó cuando se identificó el saco gestacional fuera del útero.

En caso de que la paciente presentara niveles de beta-hCG por debajo de 2 000 mUI/ml o cuando no pudo visualizarse el saco gestacional en la ultrasonografía –y si la paciente no deseaba la gestación– se realizó dilatación y legrado; cuando la mujer deseaba el embarazo, se determinó la concentración de progesterona y se realizó una nueva valoración de beta-hCG 48 horas más tarde. En presencia de niveles de progesterona inferiores a los 25 ng/ml y con un incremento de beta-hCG de menos del 50% en comparación con el registro inicial se realizó dilatación y legrado. Cuando no se observó tejido trofoblástico en la muestra o cuando los niveles de beta-hCG no descendieron por lo menos un 15% en el transcurso de 12 a 24 horas se estableció el diagnóstico de embarazo ectópico.

Durante el período de estudio se aplicó este algoritmo en 106 mujeres internadas por presunto embarazo ectópico. Fueron excluidos 12 abortos incompletos y 5 amenazas (indicios) de aborto. En 89 casos se confirmó el diagnóstico; se realizó laparotomía en 13 mujeres con descompensación hemodinámica. Entre las 76 pacientes restantes, 18 mujeres estables hemodinámicamente prefirieron la cirugía laparoscópica con ligadura tubárica o sin ella, mientras que 58 optaron por el tratamiento con MTX.

Las pacientes estables clínicamente y sin indicios de sangre fuera de la cavidad pelviana en la ultrasonografía transvaginal integraron el grupo que eligió la terapia clínica. Se excluyó la patología hematológica, renal o hepática. Todas las mujeres recibieron 50 mg/m<sup>2</sup> de MTX por vía intramuscular, el primer día, después de la toma de sangre para determinación de beta-hCG, que se repitió en los días 3, 4, 7, 10, 12, 14 y semanalmente hasta que se observaran valores de menos de 15 mUI/ml.

Cuando entre el cuarto y séptimo día, la concentración no se redujo en por lo menos un 15% se administró una segunda dosis de MTX. Se efectuó ultrasonografía transvaginal el primer y el tercer día y en cualquier momento que se sospechara ruptura tubárica. Los parámetros considerados incluyeron el tamaño del saco gestacional, la presencia de embrión y de actividad cardíaca embrionaria, la detección de hematoma tubárico subcoriónico, el espesor del endometrio y la constatación de fluidos libres en el abdomen.

Todas las pacientes que recibieron MTX fueron internadas al menos una semana. Se estableció fracaso terapéutico cuando hubo necesidad de intervenir por supuesta ruptura de trompa (dolor intenso o cuando se comprobó líquido libre en abdomen, fuera de la cavidad pelviana o en presencia de descenso en el hematocrito). El hematoma tubárico subcoriónico se definió como una colección de menor ecogenicidad cerca del saco gestacional.

### Resultados

Debieron practicarse 9 laparotomías de urgencia por ruptura de trompas, casos que se consideraron como fracaso terapéutico. Dos de estas complicaciones se presentaron en el transcurso de los primeros 3 días de tratamiento con MTX, mientras que las otras 7 tuvieron lugar entre el cuarto y el séptimo día. Se constató eficacia del procedimiento en 49 mujeres (84.4%); 9 de ellas (18%)



Información adicional en [www.siiisalud.com](http://www.siiisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



requirieron una segunda dosis de MTX, grupo en el que no se produjeron fracasos. Las mujeres que recibieron MTX tuvieron un índice de masa corporal promedio de 27.1 kg/m<sup>2</sup>; el 31% era nulípara, el 17% fumaba y el 25.9% utilizaba dispositivos intrauterinos.

En el 3.4% de las pacientes, el embarazo fue consecuencia de inducción de la ovulación con gonadotropinas. En el momento de la internación, el 67.2% presentaba sangrado vaginal y el 22.4% manifestaba dolor. La ultrasonografía transvaginal mostró un grosor endometrial promedio de 9.3 mm. En 39 casos se identificó el saco gestacional con un volumen aproximado de 19.7 cm<sup>3</sup>.

La concentración diaria promedio de beta-hCG al tercer día fue de 2 321 mUI/l; la evolución de este parámetro difirió en mujeres con ruptura tubárica y en aquellas tratadas con una o dos dosis de MTX. Los niveles fueron significativamente más altos en las pacientes con ruptura y en las mujeres que recibieron 2 dosis de MTX, respecto de las tratadas con una dosis. La concentración promedio entre el primer y tercer día aumentó un 45% en mujeres con ruptura; se elevó 1.3% en las pacientes que recibieron 2 dosis de MTX y disminuyó 19% en las mujeres que evolucionaron favorablemente con una dosis de MTX. En el grupo que requirió una dosis, transcurrieron 20 días en promedio hasta que se observaron niveles de beta-hCG por debajo de 15 mUI/ml; en las que recibieron 2 dosis pasaron aproximadamente 20 días.

En términos de predicción del fracaso de tratamiento con MTX, la curva ROC indicó un área bajo la curva de 0.94 para la beta-hCG del primer día; de 0.98 para la del día 3; de 0.97 para la determinación del día 4, y de 0.71 para el volumen del saco gestacional. Se constató que un punto de corte de 3 000 mUI/ml o más en el primer día se asoció con una sensibilidad del 55%, una especificidad del 89%, un valor predictivo positivo del 50% y un valor predictivo negativo del 91% en anticipar el fracaso terapéutico. Cuando se consideró un punto de corte de 3 500 mUI/ml o más al tercer día, las cifras fueron de 85%, 87%, 50% y 97%, respectivamente.

En el modelo de regresión logística, la presencia de embrión (*odds ratio* [OR] de 24) o de hematoma tubárico subcoriónico en el embarazo ectópico (OR de 22.9) y los niveles séricos de beta-hCG de 3 000 mUI/ml o más en el primer día fueron los parámetros principales de riesgo de fracaso terapéutico (OR de 42.9). Los valores de beta-hCG de 3 500 mUI/ml o más altos durante el seguimiento predijeron de manera sustancial el riesgo de fracaso terapéutico (OR de 42.9).

Para predecir el fracaso del tratamiento con MTX, en el momento de la internación se calculó un puntaje de más de 3 y, durante el seguimiento, uno superior a 4 (puntaje inicial más nivel de beta-hCG al tercer día) para cada mujer. La validez de este puntaje se determinó en el análisis de regresión logística y se constató que cada aumento en el momento de la internación (OR de 32.1) y durante el seguimiento (OR de 9.2) se asoció con un incremento del riesgo de fracaso al tratamiento con MTX. Se produjo un único fracaso terapéutico entre las 42 mujeres con un puntaje de 0 en el momento de la internación y no se registró ningún fracaso entre las 39 pacientes con puntaje de 0 durante el seguimiento.

## Discusión

Los resultados del estudio indican un índice de éxito del tratamiento con MTX en embarazo ectópico del 84.5%, semejante al de 72% a 92% hallado en trabajos anteriores. El 15% de las pacientes requirió una segunda dosis de MTX, una cifra también similar a la registrada con anterioridad.

Si bien se considera que el esquema que incluye más dosis y salpingostomía laparoscópica se acompaña de mejor evolución, el tratamiento con una única dosis se asocia con menos efectos adversos y es más económico en comparación con la laparoscopia (que tiene un costo similar al de la terapia con dosis múltiples). No obstante, para que el éxito del tratamiento con una única dosis de MTX sea óptimo es necesario definir con precisión las indicaciones para este esquema y evaluar muy de cerca la respuesta al tratamiento, en especial en pacientes hemodinámicamente inestables.

Se desarrollaron varios sistemas de puntaje para predecir el riesgo antes del tratamiento y la mayoría de ellos contempla la edad

gestacional, la presencia de dolor abdominal, los niveles de beta-hCG en el día de la inyección de MTX, la concentración de progesterona y los hallazgos de la ultrasonografía (volumen de la masa ectópica, flujo sanguíneo trofoblástico y presencia de un embrión vivo, entre otros parámetros). A diferencia de trabajos anteriores, en la presente investigación no fueron excluidas las mujeres por criterios relacionados con gestación ectópica; este punto y la consideración de distintos umbrales de corte en la concentración de beta-hCG complican la comparación con otros estudios.

En esta oportunidad, los expertos construyeron una escala predictiva de riesgo que incluyó la concentración de beta-hCG en el día en que se inyectó MTX y la presencia de embrión y de hematoma subcoriónico en la ultrasonografía. Además, se evaluó la respuesta temprana a la administración de MTX al tercer día. De esta forma, se constataron distintos patrones de evolución clínica en relación con los niveles de beta-hCG. Por ejemplo, la aplicación de los valores hormonales como único parámetro de predicción de fracaso terapéutico generó un valor predictivo positivo del 50%, insuficiente, dado que el fracaso terapéutico puede complicarse con hemorragia intraabdominal y, en ocasiones, puede ser causa de mortalidad. Por lo tanto, es requisito esencial encontrar otros elementos de riesgo que anticipen mejor la evolución.

El MTX bloquea el metabolismo de purinas e interfiere con la síntesis de ADN en células en división, fundamentalmente citotrofoblastos. En las primeras etapas de la gestación, una dosis de MTX de 50 mg/m<sup>2</sup> se asocia con niveles séricos máximos entre una y dos horas después de la administración intramuscular. El nivel se torna indetectable hacia las 48 horas posteriores. El área bajo la curva de MTX en dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>, en el transcurso de 24 horas, es de 1.1 x 10<sup>5</sup> mol/h/l, una concentración mayor que la que se necesita para inhibir el crecimiento trofoblástico.

Cuando se evaluaron todas las pacientes en conjunto se observó un incremento similar de beta-hCG al tercer día, en comparación con el primer día. No obstante, el patrón de cambio fue distinto según se analizaran mujeres con ruptura tubárica o aquellas que necesitaron una o dos dosis de MTX. La consideración del punto de corte de beta-hCG al tercer día en la predicción de rupturas posteriores demostró que no había complicaciones tubáricas después de ese momento entre las 39 mujeres con un puntaje de seguimiento de 0. Es decir, añaden los autores, que el registro de los niveles de beta-hCG a las 48 horas de la administración de MTX podría ser de gran ayuda para anticipar la evolución de las gestaciones, en combinación con los factores iniciales de riesgo.

En opinión de los expertos, el sistema de puntuación sugerido brinda la posibilidad de indicar tratamiento con MTX con mayor seguridad en mujeres con embarazo ectópico, con riesgo mínimo de ruptura tubárica. Por su parte, la medición de beta-hCG es importante en una nueva evaluación de la respuesta al tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06621003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06621003.htm)

## 7 - Sueño, Respiración y Menopausia: Efecto de la Fluctuación de los Niveles de Estrógenos y Progesterona sobre el Sueño y la Respiración en las Mujeres

D'Ambrosio C, Stachenfeld NS, Pisani M y Mohsenin V

Division of Pulmonary and Critical Care, Tufts-New England Medical Center, Boston; John B. Pierce Laboratory, Yale University, New Haven, EE.UU.

[*Sleep, Breathing, and Menopause: The Effect of Fluctuating Estrogen and Progesterone on Sleep and Breathing in Women*]

Gender Medicine 2(4):238-245, Dic 2005

*El déficit hormonal en las mujeres jóvenes no obesas produce síntomas climatéricos e interrupción de la menstruación pero no parece asociarse con trastornos respiratorios durante el sueño.*

Los estudios sobre el efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre la apnea obstructiva del sueño no han sido concluyentes. La apnea obstructiva del sueño es habitual en los adultos jóvenes. Las mujeres premenopáusicas tienen 3 a 4 veces menor riesgo de padecerla que los hombres, pero con la menopausia éste se incrementa.

Un estudio poblacional evaluó la relación entre la menopausia y los trastornos respiratorios durante el sueño y encontró una mayor prevalencia de apnea e hipopnea (índice de apnea-hipopnea > 15 y síntomas durante el día) en 314 mujeres posmenopáusicas sin terapia de reemplazo hormonal en comparación con 503 premenopáusicas. Los resultados de otro trabajo, realizado por Young y col., en el que se investigó el papel de la edad y el índice de masa corporal en la asociación entre la menopausia y los trastornos respiratorios durante el sueño señalan en forma indirecta a la menopausia *per se* como factor de riesgo para trastornos respiratorios durante el sueño, si bien no pudo establecerse la participación directa del déficit de hormonas sexuales.

Algunos estudios mostraron que la terapia de reemplazo hormonal puede mejorar la apnea obstructiva del sueño en el lapso de 2 a 3 semanas. Asimismo, se vio que las mujeres posmenopáusicas con apnea obstructiva del sueño o trastornos respiratorios durante el sueño no necesariamente presentan obesidad. Además, los resultados de otro trabajo indican que aquellas mujeres con menopausia quirúrgica presentan mayor prevalencia de trastornos del sueño.

Al considerar los estrógenos y la progesterona como necesarios y suficientes para prevenir la apnea obstructiva del sueño, los autores plantearon la hipótesis de que su déficit podría derivar en la aparición de esta afección o, al menos, de trastornos respiratorios durante el sueño en mujeres saludables.

### Participantes y métodos

Las participantes fueron mujeres saludables no fumadoras incluídas en un estudio de menopausia inducida farmacológicamente, sin contraindicaciones para la administración de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) u hormonas sexuales. Las mujeres brindaron información sobre su historia médica, la confirmación de resultados negativos del Papanicolaou y un examen físico normal en el año previo al inicio del estudio.

Los autores, para probar su hipótesis, emplearon un diseño en el que cada mujer sirvió como su propio control al ser sometida a mediciones secuenciales. A cada participante se le realizó una polisomnografía y determinaciones hormonales basales durante la fase folicular del ciclo menstrual, antes de la administración de cualquier tipo de droga.

Luego de ser entrenadas por personal médico calificado, las mujeres se autoaplicaron inyecciones subcutáneas diarias del análogo de GnRH leuprolide acetato, 0.5 mg/d por 5 semanas.

Las inyecciones comenzaron 7 días luego de producido el nivel pico de hormona luteinizante que precede a la ovulación. Este,

que suele aparecer en el día 21 de un ciclo menstrual de 28 días, fue determinado en forma individual mediante el empleo de equipos para la predicción de la ovulación. Luego de 5 semanas de inyecciones se realizó otra polisomnografía así como nuevas determinaciones hormonales para confirmar el estado «menopáusicas». El diseño del estudio permitió las comparaciones, en una misma participante, de los efectos de las hormonas sobre el sueño y los trastornos respiratorios durante el sueño.

Las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progesterona fueron medidas por radioinmunoensayo. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron 5.4% y 6.5%, respectivamente, para el 17-beta-estradiol, y 3.3% y 2.8%, para la progesterona.

La polisomnografía nocturna, realizada al inicio y luego de administrar leuprolide acetato por 5 semanas, tuvo lugar entre las 21 y las 7. El estado de sueño fue registrado con 4 canales de electroencefalograma, 2 de electrooculograma y uno de electromiograma submentoniano.

La respiración se validó a través de la evaluación de la pared torácica y los movimientos abdominales, y por el flujo nasal y oral. Mediante un sensor traqueal se evaluaron los ronquidos. Se consideró «roncadora» a la participante que roncara más del 50% del tiempo total de sueño. La saturación de oxígeno arterial fue medida con un oxímetro de pulso. Los movimientos de las piernas fueron evaluados con 2 canales de electromiograma y se realizó electrocardiograma en forma continua.

La apnea fue definida como una reducción de al menos 80% del flujo de aire por más de 10 segundos; la apnea obstructiva del sueño, como la aparición de esfuerzos respiratorios, y la apnea central, como la ausencia de éstos.

La apnea mixta se definió como aquella apnea de comienzo central seguida por un componente obstructivo. La hipopnea fue considerada en caso de reducción del 50% al 80% del flujo de aire con una disminución > 4% de la saturación arterial de oxígeno. Los despertares transitorios asociados a esfuerzo respiratorio (DTER) –indicadores de la resistencia de la vía aérea superior– aparecieron en caso de que un cambio ostensible en el flujo de aire o movimientos torácicos o abdominales condujeran a un despertar transitorio. Se consideró despertar transitorio en caso de un cambio abrupto en la frecuencia del electroencefalograma por un mínimo de 3 segundos.

El índice de apnea-hipopnea fue definido como la suma de apneas más hipopneas dividida por el tiempo total de sueño en horas, y el diagnóstico de apnea obstructiva del sueño se realizó en caso de índice de apnea-hipopnea > 5 eventos por hora.

### Resultados

En total, 11 mujeres completaron el estudio. Las participantes tenían en promedio 25.6 años (entre 18 y 34 años), 58 kg de peso, una altura de 168 cm, índice de masa corporal (IMC) de 20.8 kg/m<sup>2</sup>, niveles plasmáticos de 17 beta-estradiol de 33.9 pg/ml y de progesterona de 0.48 ng/ml. Los niveles hormonales basales fueron compatibles con la fase folicular de sus ciclos menstruales. Durante la administración de leuprolide acetato, las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progesterona alcanzaron valores compatibles con los observados durante la menopausia y se interrumpió la menstruación en todas las participantes. En este período se informaron sofocos y sudoración frecuentes en 5 mujeres (> 3 veces/semana, pero no diariamente) y ocasionales en una (> una vez/semana, pero < 3 veces/semana). El resto de las participantes no comunicaron sofocos.

La estructura y eficiencia del sueño eran normales al inicio. No se observó diferencia significativa en el tiempo del período de sueño, en el tiempo total de sueño, en su eficiencia o en el índice de despertares transitorios entre el inicio y el final del estudio. Respecto de las fases del sueño, se detectó un aumento significativo, aunque modesto, en el porcentaje de tiempo en la fase 3. Sin embargo, luego de aplicar múltiples procedimientos de comparación y la co-



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

rrección de Bonferroni, esta diferencia no resultó significativa. Las demás fases del sueño no fueron estadísticamente diferentes entre las 2 noches. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el índice de apnea-hipopnea entre el inicio y la administración del leuprolide acetato. La transformación logarítmica del índice de apnea-hipopnea no modificó los resultados. Además, el leuprolide acetato no incrementó la frecuencia de ronquidos o el número de DTER –incluidos en el índice total de despertares transitorios más que en el índice de apnea-hipopnea–, lo cual indica que no hay aumento de la resistencia de la vía aérea superior durante el déficit hormonal. La saturación arterial de oxígeno no mostró ningún patrón cíclico o reducción con la administración de leuprolide acetato.

### Discusión

En el presente estudio se observó que la reducción aguda de los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona en mujeres jóvenes sanas no altera en forma significativa el patrón de sueño ni provoca trastornos respiratorios durante el sueño como la apnea obstructiva del sueño.

No se informó incremento de ronquidos o de hipopneas, pero el déficit hormonal se asoció con síntomas climatéricos vasomotores, que se produjeron con una frecuencia similar a la observada durante la menopausia natural. Esto último resulta interesante, dado que se considera que la fluctuación de los niveles de estrógenos provoca sofocos y que como consecuencia de éstos se producen los despertares frecuentes durante el sueño e insomnio.

En muchas mujeres, el comienzo de la menopausia se asocia con trastornos del sueño, deterioro de la calidad de vida y alteraciones del estado de ánimo. Por lo general, se considera que la menopausia se asocia con un aumento del riesgo de trastornos respiratorios durante el sueño y apnea obstructiva del sueño, lo cual fue sustentado por un estudio poblacional reciente que indicó un *odds ratio* de 4.3 para trastornos respiratorios durante el sueño en mujeres posmenopáusicas sin terapia de reemplazo hormonal en comparación con las premenopáusicas. Esto, sumado al hallazgo de que las mujeres posmenopáusicas tratadas con terapia de reemplazo hormonal no presentan mayor prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño que las que no alcanzaron la menopausia. Un factor de riesgo dominante para los trastornos respiratorios durante el sueño es la edad, difícil de controlar en los estudios de prevalencia que comparan mujeres jóvenes y mayores.

Los resultados de estudios de intervención que evaluaron el papel de los estrógenos y la progesterona en la regulación de la respiración durante el sueño mostraron efectos modestos de las hormonas sexuales sobre los trastornos respiratorios durante el sueño.

El leuprolide acetato es un análogo de la GnRH que muestra mayor unión al receptor y menor degradación que la GnRH endógena, por lo que actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotrofinas. Su administración crónica (como en el presente estudio) suprime la esteroidogénesis por acción sobre la vía de secreción de GnRH. Su empleo en este ensayo derivó en niveles bajos o indetectables de estrógenos y progesterona en las participantes.

Si bien algunas mujeres informaron sofocos durante la administración de leuprolide acetato, ninguna presentó alteración de la arquitectura o eficiencia del sueño o padeció trastornos respiratorios durante el sueño.

En la menopausia natural pueden pasar hasta 4 años para que los niveles hormonales disminuyan hasta valores similares a los alcanzados en este ensayo. Los estudios de observación muestran que existe un período de latencia hasta que la menopausia llegue a afectar la respiración durante el sueño. Los trastornos respiratorios durante el sueño, como la apnea obstructiva del sueño, se asocian con indicadores de obesidad central y con el grado de acumulación de grasa en el cuello y en el área parafaríngea. La menopausia se relaciona con cambios en la composición corporal: pérdida de masa magra y aumento de peso y de acumulación de grasa. Todo esto podría ser la causa de los trastornos respiratorios durante el sueño. En este estudio, los autores incluyeron mujeres jóvenes sanas no obesas para

eliminar los factores de confusión que se pudieran presentar en aquellas de mayor edad y que podrían haber afectado los resultados. Si bien el profundo cambio en los niveles de estrógenos y de progesterona condujo a un estado menopáusico, con síntomas tales como los sofocos, no afectó en forma adversa el sueño o la respiración en estas mujeres jóvenes.

Los autores afirman que los trastornos del sueño, como el insomnio y la apnea obstructiva del sueño, observados en las mujeres posmenopáusicas podrían deberse a la combinación de los cambios hormonales y el envejecimiento.



Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat048/06517000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06517000.htm)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.